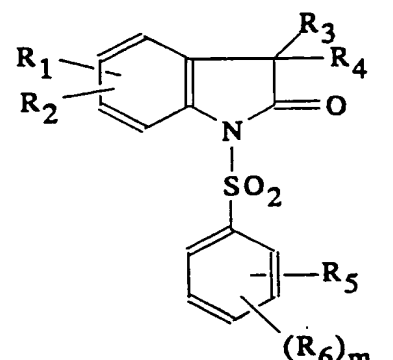


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 209/96, A61K 31/40 C07D 209/90, 491/10, 471/10 C07D 403/12, 409/12, 209/34</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/15051 (43) Date de publication internationale: 5 août 1993 (05.08.93)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00093 (22) Date de dépôt international: 28 janvier 1993 (28.01.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/01034 30 janvier 1992 (30.01.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ELF SANO-FI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : FOULON, Loïc [FR/FR]; 14, rue de l'Ousse, F-31120 Pinsaguel (FR). GARCIA, Georges [FR/FR]; 27, rue des Aires, F-34980 S.-Genis-du-Fesc (FR). NISATO, Dino [IT/FR]; 2, rue de Terre-Rouge, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). ROUX, Richard [FR/FR]; 9, lotissement de l'Arnède, F-34570 Vailhaïques (FR). SERRADEIL-LEGAL, Claudine [FR/FR]; 45, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens (FR). VALETTE, Gérard [FR/FR]; 8, rue de Montségur, F-31120 Lacroix-Sagard (FR). WAGNON, Jean [FR/FR]; 90, rue des Galaxies, Le Hameau de la Rauze, F-34000 Montpellier (FR).</p>		<p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AU, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: N-SULPHONYL-2-OXOINDOLE DERIVATIVES HAVING AFFINITY FOR VASOPRESSIN AND/OR OXYTOCIN RECEPTORS (54) Titre: DERIVES DU N-SULFONYL-2-OXOINDOLE AYANT UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LA VASOPRESSINE ET/OU DE L'OCYTOCINE</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract N-sulphonyl-2-oxoindole derivatives of formula (I), and any salts thereof, preparation thereof and pharmaceutical compositions containing said derivatives. These compounds have an affinity for vasopressin and/or oxytocin receptors. (57) Abrégé L'invention concerne des dérivés de N-sulfonyl-2-oxoindole de formule (I), et leurs sels éventuels, ainsi que leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant. Ces composés ont une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

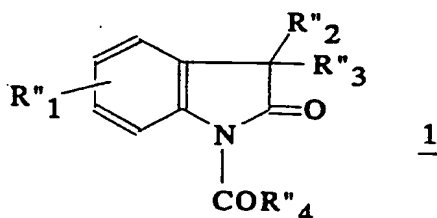
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brsil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

DERIVES DU N-SULFONYL-2-OXOINDOLE AYANT UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LA VASOPRESSINE ET/OU DE L'OCYTOCINE

La présente invention a pour objet des dérivés du N-sulfonyl-2-oxoindole, leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

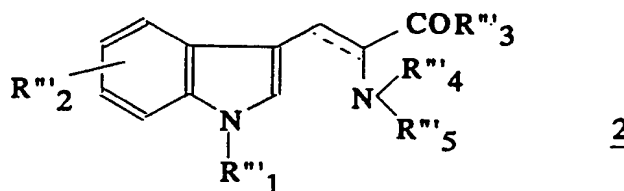
La demande de brevet international WO 91/01306 décrit des dérivés de 2-oxoindole, utiles pour le traitement de la démence sénile. Ces composés répondent à la formule :



dans laquelle

- 10 -R''1 représente un hydrogène, un halogène, un alkyle ou un alcoxy ;
 -R''2 représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur ;
 -R''3 représente un alkyle, un cycloalkylméthyle, un benzodioxanylméthyle, ou un benzyle éventuellement substitué ;
 -R''4 représente un 1-propylbutyle, un pyridyle ou un phényle
 15 éventuellement substitué.

Récemment, plusieurs demandes de brevet ont décrit des familles de composés à structure non-peptidique ayant une activité sur les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. On peut citer les demandes européennes EP 382 185 et EP 444 945, la demande internationale WO 91/05 549, et plus
 20 particulièrement la demande de brevet japonais J03/127732. Cette dernière décrit des dérivés de l'acide indole-3-propanoïque de formule :



dans laquelle

- 25 -R'''1 représente l'hydrogène, un alkyle, un alcényle, un phénylalkyle, un tétrahydrofuryle, un alcoxycarbonyl, un alcoxycarbonylalkyle, un carboxyalkyle ou un alcanoyl ;

-R''₂ représente l'hydrogène, un hydroxyle, un alcoxy, un alkyle, un phénylalkyle, un phényl alcoxy ou un halogène ;

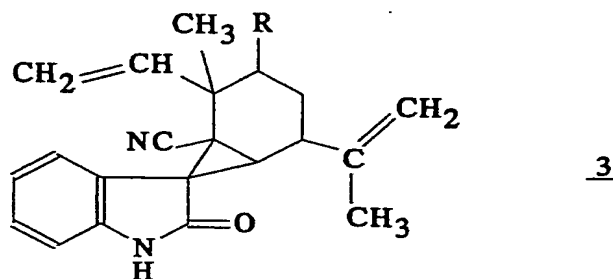
-R''₃ représente un hydrogène, un alcoxy, un groupe amino libre ou substitué ou un résidu d'acide aminé ;

5 -R''₄ représente l'hydrogène, un alkyle ou un phénylalkyle;

-R''₅ représente un benzoyle, un phényle, un alkyle, un phénylalcénylcarbonyle, un thiénylcarbonyle, un phénylsulfonyle, un pyridylcarbonyle ou un imidazolyl-carbonyle, les groupes phényle et alkyle du substituant R''₅ pouvant être substitués.

10 Ces composés sont des antagonistes de la vasopressine.

Le brevet US 4 803 217 revendique des hapalindolinones obtenues par fermentation qui sont des antagonistes de la vasopressine. Ces composés sont représentés par la formule suivante :



15

dans laquelle R représente H ou Cl.

Les dérivés du N-sulfonyl-2-oxoindole selon la présente invention ont une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine.

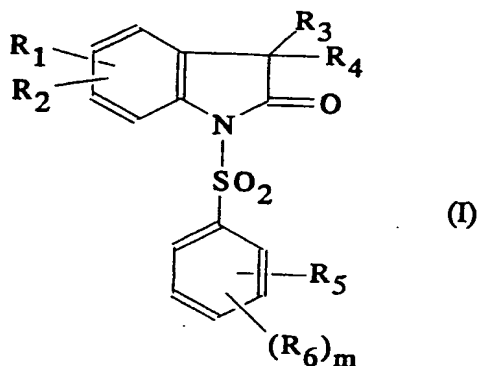
20 La vasopressine est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet dans la régulation de la pression artérielle. Elle stimule plusieurs types de récepteurs : V₁ (V_{1a}, V_{1b}), V₂ et exerce ainsi des effets cardiovasculaires, hépatiques, antidiurétiques, agrégants et des effets sur le système nerveux central et périphérique. Les antagonistes des récepteurs de la vasopressine peuvent intervenir

25 sur la régulation de la circulation centrale et périphérique, notamment les circulations coronaire, rénale et gastrique, ainsi que sur la régulation hydrique et la libération de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH). Les agonistes non peptidiques de la vasopressine peuvent remplacer avantageusement la vasopressine ou ses analogues dans le traitement du diabète insipide ; ils peuvent également être

utilisés dans le traitement de l'énurésie, et dans la régulation de l'hémostase : traitement de l'hémophilie, du syndrome de Von Willebrand, antidote des agrégants plaquettaires, Drug Investigation, 1990, 2 (Suppl. 5), 1-47. Les récepteurs de la vasopressine comme ceux de l'ocytocine se trouvent aussi sur le muscle lisse de l'utérus. L'ocytocine a une structure peptidique proche de celle de la vasopressine. Ses récepteurs se trouvent également sur des cellules myoépithéliales de la glande mammaire et dans le système nerveux central (Presse Médicale, 1987, 16 (10), 481-485, J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632 et Pharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108). Cette hormone intervient dans la parturition, la lactation et le comportement sexuel.

Ainsi les composés selon l'invention sont utiles notamment dans le traitement des affections du système nerveux central et périphérique, du système cardiovasculaire, de la sphère rénale, de la sphère gastrique et dans les troubles du comportement sexuel, chez l'homme et chez l'animal.

La présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle

-R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un hydroxyle, un ω-halogénoalcoxy en C₁-C₄, un halogène, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₇, un polyhalogénoalcoxy en C₁-C₄, un ω-hydroxyalcoxy en C₂-C₄, un ω-méthoxyalcoxy dans lequel l'alkyle est en C₂-C₄, un ω-aminoalcoxy en C₂-C₄ libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cycloalkyloxy en C₃-C₇ ; un cycloalkylméthoxy dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un alkylthio en C₁-C₄ ;

- un phénylthio ; un nitro ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cyano ; un acyle en C₁-C₄ ; un acyloxy en C₁-C₄ ; un alkylsulfonamido en C₁-C₄ ; un phénylsulfonamido ; un alkylamido en C₁-C₄ ; un alcoxycarbonylamino en C₁-C₄ ; un ureido non substitué ou substitué par un
- 5 phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;
- R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un alkyle en C₁-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un benzyle, un cycloalkylméthyle dans lequel le cyclolalkyle est en C₃-C₇ ;
- ou
- 10 -R₃ et R₄ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_pX(CH₂)_q- ;
- ou
- R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C₃-C₁₀, saturé ou insaturé, éventuellement condensé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇ ou par un
- 15 spirocycloalkyle en C₃-C₅ ;
- ou encore
- R₁ et R₄ représentent chacun l'une des valeurs indiquées ci-dessus et R₂ est situé en position 4 de l'indole et constitue avec R₃ un groupement (CH₂)₃ ;
- R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogène,
- 20 un alkyle en C₁-C₇, un trifluorométhyle, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₇ ; un hydroxylamino ; un hydroxy ; un carboxy ; un groupe OR₇ ; un groupe SR₇ ; un acyle en C₁-C₇ ; un alcoxycarbonyle en C₁-C₇ ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle substitué par des groupes R'₆ et R''₆ ; un thiocarbamoyle libre ou
- 25 substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₇ ; un sulfamoyle ; un alkylsulfamoyle ou dialkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇ ; un groupe SO₂R'₇ ; un alkylsulfonamido dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇ ; un groupe COR'₇ ; un groupe NR₈R₉ ; un groupe CO-NH-CH(R₁₀)-COR₁₂ ; le cas échéant, le groupe phényle constitutif du substituant R₅ et/ou R₆, peut être non substitué ou substitué
- 30 une ou plusieurs fois par un alkyle en C₁-C₇, un trifluorométhyle, un méthoxy, un halogène, un sulfamoyle, un alkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₄, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇, un acyloxy en C₁-C₇, un imidazolyle ;

5 -R'₆ et R''₆ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₇ non substitué ou substitué par R'''₆, un phényle, un pyridyle, un méthylpyridyle, un pipéridin-4-yle, un méthylpipéridin-4-yle ; ou R'₆ et R''₆ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi la pipérazine ou la pipéridine ;

-R'''₆ représente un hydroxyle, un cyano, un carboxy libre ou estérifié par un alkyle en C₁-C₇ ou par un benzyle ; un phényle ; un pyridyle ; un méthylpyridyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₇ ;

10 -R₇ représente un alkyle en C₁-C₇, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle en C₃-C₇, un alcényle en C₂-C₄, un ω-halogénoalkyle en C₁-C₇, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₇, un acyle en C₁-C₇, un ω-carboxyalkyle en C₁-C₇ libre ou estérifié par un alkyle en C₁-C₄ ou par un benzyle, un ω-aminoalkyle en C₂-C₇ dans lequel le groupe amino est libre, substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ou sous forme d'ion ammonium ;

15 -R'₇ représente un groupe pipérazin-1-yl non substitué ou substitué en 4 par un groupe R''₇, un groupe pipéridino non substitué ou substitué en 4 par un groupe R'''₇, un groupe azétidin-1-yl non substitué ou substitué en 3 par un groupe R'''₇, un groupe pyridyle non substitué ou substitué par un méthyle ;

20 -R''₇ représente un alkyle en C₁-C₄, un phényle, un benzyle, un acyle en C₁-C₄ ;

-R'''₇ représente R''₇ ou un amino libre ou portant un groupe protecteur ;

25 -R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁-C₇, un phényle, un benzyle, R₉ peut de plus représenter un acyle en C₁-C₇, un thioalkyle en C₁-C₇, un cycloalkylcarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un cycloalkylthiocarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un ω-aminoacyle en C₁-C₄, un ω-hydroxyacyle en C₁-C₄, un ω-benzyloxyacyle en C₁-C₄, un phénoxycarbonyle, un thiénoacyle, un pyridylcarbonyle, un méthylpyridylcarbonyle, un alcoxyacyle en C₁-C₄, un benzoyle, un groupe CO-CH(R₁₀)-NR₁₁R'₁₁, un groupe CH(R₁₀)CO₂R₁₁, un groupe (CH₂)_tCOR₁₂, un groupe CO(CH₂)_tCOR₁₂, un carbamoyle non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;

30 -m est 1 ou, lorsque R₆ est un halogène, un alkyle en C₁-C₇ ou un alcoxy en C₁-C₇, m peut également être 2, 3 ou 4 ou bien (R₆)_m peut représenter m

substituts ayant différentes valeurs choisies parmi halogène, alkyle en C₁-C₇ ou alcoxy en C₁-C₇ ;

-p et q représentent chacun un nombre entier, leur somme peut varier de 3 à 6 ;

5 -t représente un nombre entier qui peut varier de 1 à 5 ;

-X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR₁₃ ;

-R₁₀ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ ou un benzyle ;

-R₁₁ et R'₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ ;

10 -R₁₂ représente un hydroxy, un alcoxy en C₁-C₄, un amino non substitué ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;

-R₁₃ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phényle, un benzyle, un acyle en C₁-C₄, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C₁-C₄ ;

15 ainsi que leurs sels éventuels.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou des carbones asymétriques, l'invention comprend tous les isomères optiques de ce composé.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une
20 séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-
25 naphthalènesulfonate.

Les sels des composés de formule (I) comprennent également les sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalino-terreux comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une amine, telle que le trométamol,
30 ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable.

Selon la présente invention, par halogène on entend un atome choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, de préférence le fluor ou le chlore. Par groupe

protecteur de l'amine, on entend un groupe tel que le *tert*-butoxycarbonyle, le benzyloxycarbonyle ou le benzyle, par exemple.

Selon la présente invention par cycle hydrocarboné en C₃-C₁₀ éventuellement condensé, saturé ou insaturé, on entend différents cycles hydrocarbonés de structure monocyclique, bicyclique ou tricyclique, par exemple un cyclobutane, un cyclopentane, un cyclohexane, un cycloheptane, un cyclooctane, un indane, un hexahydroindane, un adamantane, un norbornane, un norbornène, un dihydrophénalène, un tricyclo [5.2.1.0.2,6] décane ou un tricyclo [5.2.1.0.2,6]dec-8-ène.

10 Les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est en position 5 de l'indole et R₂ est l'hydrogène sont des composés préférés.

Les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est un atome de chlore ou un groupe éthoxy en position 5 de l'indole et R₂ est l'hydrogène sont des composés préférés.

15 Les composés de formule (I) dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C₃-C₁₀ sont des composés préférés, particulièrement préférés sont les composés dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycloheptane, un adamantane, un tricyclo [5.2.1.0.2,6]dec-8-ène ou un cyclohexane non substitué
20 ou substitué par un spirocycloalkyle en C₃-C₅ ou par un ou deux groupes alkyles en C₁-C₇.

Les composés de formule (I) dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle pipéridine-4 ou N-méthylpipéridine-4 sont également préférés.

25 Les composés de formule (I) dans lesquels R₅ et R₆ représentent chacun un méthoxy sont des composés préférés. De même les composés dans lesquels R₅ en position 2 représente un méthoxy et R₆ en position 4 représente un acylamino en C₁-C₇, un dialkylureido en C₁-C₄ ou un alcoxycarbonylalkylcarbamoyle dans lequel les groupes alkyles sont en C₁-C₇ sont des composés préférés.

30 Dans la description et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées.

DCM : dichlorométhane

Ether : éther éthylique

Ether iso : éther isopropylique

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

Me, MeO : méthyle, méthoxy

Et : éthyl

Pr, iPr, nPr : propyle, isopropyle, n-propyle

5 Bu, iBu, tBu : butyle, isobutyle, *tert*-butyle

Ph : phényle

Bz : benzyle

Ac : acétyl

AcOEt : acétate d'éthyle

10 AcOH : acide acétique

MeOH : méthanol

EtOH : éthanol

DMF : diméthylformamide

THF : tétrahydrofuranne

15 DMSO : diméthylsulfoxyde

DIPEA : diisopropyléthylamine

TEA : triéthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

TMEDA : tétraméthyléthylènediamine

20 Fc : point de fusion

Solution saline : eau saturée en chlorure de sodium

CCM : chromatographie en couche mince

HPLC : chromatographie liquide à haute pression

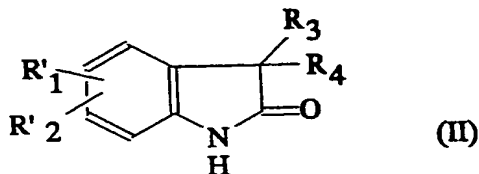
Eau chlorhydrique : acide chlorhydrique dilué, environ 1N

25 TA : température ambiante

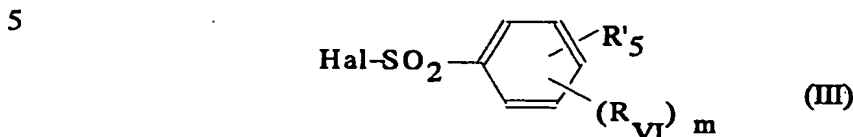
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention caractérisé en ce que :

on fait agir sur un oxo-2 indole disubstitué en position 3, de formule :

30



dans laquelle R'₁ et R'₂ représentent, respectivement, soit R₁ et R₂ tels que définis pour (I), soit des groupes précurseurs de R₁, R₂, et R₃, R₄ sont tels que définis ci-dessus pour (I), un halogénure de benzènesulfonyle de formule :



10 dans laquelle R'₅ et R'_{VI} représentent, respectivement, soit R₅ et R₆ tels que définis ci-dessus pour (I), soit des groupes précurseurs de R₅ et R₆ ; et,
 - soit, lorsque R'₁ = R₁, R'₂ = R₂, R'₅ = R₅ et R'_{VI} = R₆, on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu ;

15 - soit, lorsque l'un quelconque des groupes R'₁, R'₂, R'₅ et R'_{VI} représente respectivement un groupe précurseur de R₁, R₂, R₅ et/ou R₆, on soumet le composé obtenu à un traitement ultérieur pour préparer le composé de formule (I) par transformation de l'un quelconque des groupes R'₁, R'₂, R'₅ et R'_{VI} en, respectivement, R₁, R₂, R₅ et R₆.

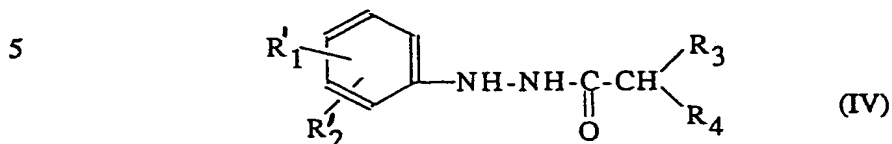
20 La réaction est effectuée dans un solvant anhydre tel que le DMF ou le THF, en présence d'un hydruure métallique tel que l'hydruure de sodium par exemple, ou en présence d'un alcoolate comme le *tert*-butylate de potassium.

Les 2-oxoindoles (II) peuvent être préparés selon différents modes opératoires. Certains de ces composés sont nouveaux et font partie de l'invention.

25 Des composés (II) dans lesquels R'₁ et/ou R'₂ représentent un halogène et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un spirocyclobutane, un spirocyclohexane ou un spirocycloheptane sont connus, par exemple dans D.W.Robertson et al., J.Med.Chem., 1987, 30 (5), 824-829. De plus, le 5-chloro-3-spirocyclopentaneindol-2-one est décrit dans le brevet US 3 947 451.

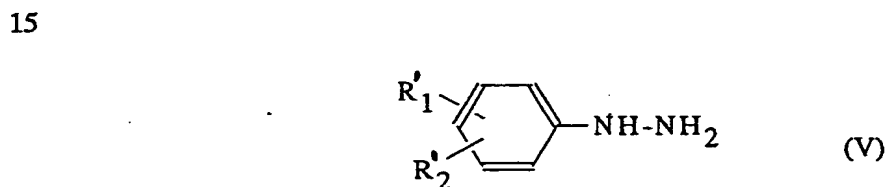
30 Pour la préparation des composés (II), lorsque R₃ et R₄ représentent ensemble ou séparément un groupement hydrocarboné, on peut utiliser la réaction de Brunner décrite par R.F. Moore et S.G.P. Plant dans J. Chem. Soc., 1951, 3475-3478 et qui conduit à la préparation de composés (II) dans lesquels CR₃R₄ représente un cyclopentane ou un cyclohexane.

Cette réaction est effectuée par cyclisation d'un dérivé de phénylhydrazide de formule :



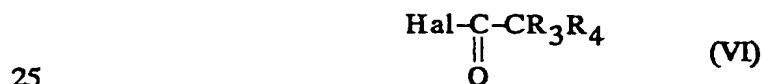
10 dans laquelle R'1 et R'2 sont tels que définis ci-dessus pour (II) et R3, R4 ont les définitions données ci-dessus pour (I), par exemple par chauffage en présence d'oxyde de calcium et de quinoléine.

Le dérivé de phénylhydrazide (IV) est obtenu selon les mêmes auteurs par action d'un dérivé de l'hydrazine de formule :



20

dans laquelle R'1 et R'2 ont les définitions données ci-dessus pour (II), sur un halogénure d'acide de formule :



dans laquelle R3 et R4 ont les définitions données ci-dessus pour (I).

Selon un mode de réalisation particulier, lorsque R3 et R4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné polycondensé, par exemple un norbornane ou un norbornène, on opère d'après la méthode décrite par J. Wolff et al., Tetrahedron, 1986, 42 (15), 4267-4272 : on prépare d'abord un sel de lithium du composé (IV) par action d'un réactif lithié tel que le n-butyllithium, dans un solvant inerte tel que le THF, à basse température, puis on effectue la

30

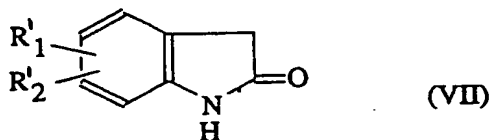
cyclisation par chauffage dans un solvant tel que le naphthalène ou le prehnitène (1,2,3,4-tétraméthylbenzène).

Les composés (II) dans lesquels $R_1 = R_2 = H$ et CR_3R_4 représentent l'adamantane sont décrits dans I. Fleming et al., J.Chem.Soc., Perkin Trans I, 1991, 3, 617-626.. Ainsi, les composés (II) dans lesquels R_3 et R_4 ensemble avec l'atome de carbone avec lequel ils sont liés constituent un adamantane et R_1 et R_2 sont différents de l'hydrogène sont nouveaux et font partie de l'invention. Ils peuvent être préparés par la méthode décrite ci-dessus.

Les dérivés de l'hydrazine (V) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Il en est de même pour les halogénures d'acide (VI).

On peut également préparer un 2-oxoindole disubstitué en position 3 (II), à partir d'un 2-oxoindole de formule :

15



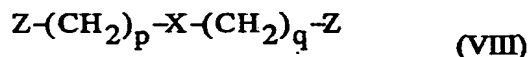
20 dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les valeurs définies ci-dessus pour (II) en utilisant différents procédés.

Par exemple, selon la méthode décrite par A.S. Kende et J.C. Hodges dans Synth. Commun., 1982, 12 (1), 1-10, on réalise l'addition d'un agent alkylant dans un solvant approprié. Ainsi pour préparer un composé (II) dans lequel $R_3 = R_4$, la réaction est effectuée dans le THF à $-75^\circ C$ en présence de TMEDA, par addition d'un alkyl lithium comme le butyllithium puis réaction avec un halogénure de formule R_3Hal ; lorsque R_3 et R_4 sont différents, la réaction d'alkylation peut être effectuée en 2 étapes, par 2 halogénures d'alkyle différents de formule R_3Hal et R_4Hal . Pour préparer un composé (II) dans lequel R_3 et R_4 ensemble forment un groupe de formule $-(CH_2)_n-$ avec n variant de 2 à 7, on fait agir un composé de formule $Z(CH_2)_nZ$ dans laquelle Z représente un groupe nucleofuge tel qu'un halogène, de préférence le brome ou l'iode, un groupe tosyloxy ou un groupe métyloxy.

Les composés de formule (II) dans lesquels R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un alkyle ou un phényle sont connus. Par exemple, le brevet DE 3 300 522 décrit des 5-alcoxy-3,3-diméthylindol-2-ones.

On prépare de la même façon les composés (II) dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C₄-C₈ substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇ ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₅. Ces composés sont nouveaux et font partie de l'invention.

Lorsque R₃ et R₄ ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_p X(CH_2)_q-$, dans lequel p, q et X ont les valeurs données ci-dessus pour (I), on peut préparer un 2-oxoindole disubstitué en position 3 de formule (II), à partir d'un 2-oxoindole non substitué en 3 (VII) par action d'un composé de formule :



dans laquelle Z est tel que défini ci-dessus et X, p et q ont les valeurs définies ci-dessus pour (I). La réaction est effectuée en présence d'un alcoolate, par exemple le *tert*-butylate de potassium, dans un solvant anhydre, tel que le THF par exemple.

Lorsque X représente un atome d'azote substitué par un acyle en C₁-C₄, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄ ou par un alkylcarbamoyle en C₁-C₄, la substitution sur X peut être réalisée soit sur le dérivé 2-oxoindole (II), soit sur le composé final (I) à partir d'un composé dans lequel l'atome d'azote (X = NH) n'est pas substitué.

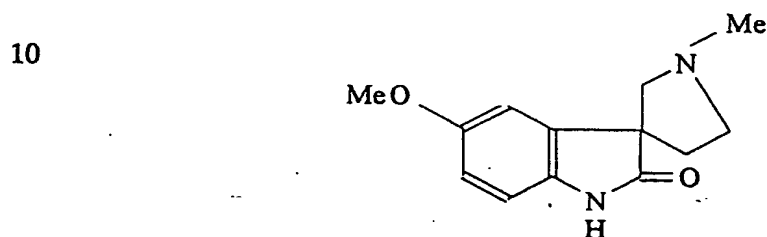
Les composés (I) dans lesquels X = NH sont des composés préférés selon l'invention.

Ainsi lorsque X représente un atome d'azote substitué par un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, on prépare d'abord un composé (II) ou (I) dans lequel X est NH, puis on fait agir le chloroformiate approprié pour obtenir le composé (II) ou (I) souhaité. De la même façon, on fait agir sur un composé (II) ou (I) dans lequel X = NH un isocyanate d'alkyle en C₁-C₄, pour obtenir un dérivé 2-oxoindole (II) ou un composé (I) dans lequel X représente un atome d'azote substitué par un alkylcarbamoyle. On fait agir sur un composé (II) ou un composé (I) dans lequel X = NH un chlorure d'acide ou un anhydride pour préparer un

composé de formule (I) dans lequel X représente un atome d'azote substitué par un acyle.

Les composés (II) dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle pyrrolidine ou N-alkyl pyrrolidine, pipéridine ou N-alkyl pipéridine sont décrits par M.J. Kornet dans J. Med. Chem., 1976, 19 (7), 892-899.

En particulier, la horsfiline de formule :

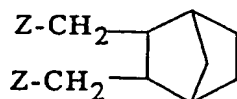


est un alcaloïde décrit dans A. Jossang et al., J. Org. Chem., 1991, 56 (23), 6527-6530.

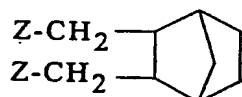
Les composés (II) dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un groupe $-(CH_2)_pX(CH_2)_q-$ dans lequel p et q sont des nombres entiers dont la somme peut varier de 3 à 6 et X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR₁₃, R₁₃ étant un acyle en C₁-C₄, un benzyle, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C₁-C₄, sont nouveaux et font partie de l'invention.

Pour préparer un composé de formule (II) dans lequel R₃ ou R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent respectivement un tricyclo [5.2.1.0.2,6]décane ou un tricyclo [5.2.1.0.2,6]dec-8-ène, on fait agir sur un composé de formule (VII), respectivement un composé (VII)' ou un composé (VII)'' de formules :

30



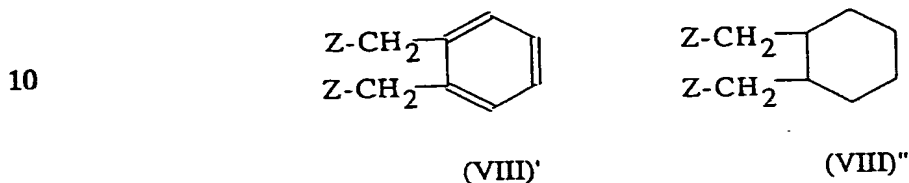
(VII)'



(VII)''

dans lesquelles Z est tel que défini ci-dessus. On utilise des composés (VII)' et (VII)" substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₄ pour préparer des composés (II) dans lesquels lesdits carbocycles sont substitués.

Pour préparer un composé (II) dans lequel R₃ et R₄ ensemble avec le
 5 carbone auquel ils sont liés constituent respectivement un indane ou un hexahydroindane, on fait agir sur un composé (VII), respectivement un composé (VIII)' ou un composé (VIII)" de formules :



dans lesquelles Z a la valeur indiquée ci-dessus pour (VIII). On utilise des
 15 composés (VIII)' et (VIII)" substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₄ pour préparer des composés (II) dans lesquels l'indane ou l'hexahydroindane sont substitués.

Les composés (II) dans lesquels R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel il
 20 sont liés constituent un tricyclo [5.2.1.0.2,6]décane, un tricyclo [5.2.1.0.2,6]dec-8-ène, un indane ou un hexahydroindane non substitués ou substitués par un ou plusieurs alkyles en C₁-C₄ sont nouveaux et font partie de l'invention.

Lorsque R₃ et R₄ représentent chacun un phényle, on peut utiliser le procédé décrit dans *Helv. Chim. Acta*, 1946, 29, 415-432 pour préparer un composé (II).

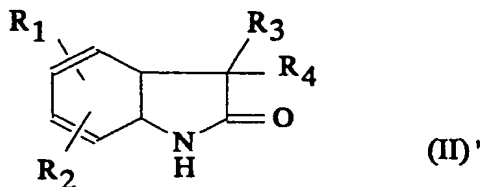
Les dérivés de 2-oxoindole (VII) sont connus ou préparés par des méthodes
 25 connues. On peut citer par exemple J.V.RajanBabu dans *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1704-1712.

Les composés de formule (II) portant certains substituants R'₁, R'₂ sur leur
 partie benzénique sont utilisés comme précurseurs pour la préparation de composés
 de formule (II) portant d'autres substituants R'₁, R'₂. Par exemple, les composés
 30 (II) dans lesquels R'₁ et/ou R'₂ = H peuvent être nitrés par les réactifs classiques ; ils peuvent également être acylés par action d'un chlorure d'acide de formule RCOCl dans lequel R représente un alkyle en C₁-C₄, en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium pour préparer un composé (II) dans lequel R'₁ et/ou R'₂ = COR. A partir d'un composé (II) dans lequel R'₁ est un groupe nitro

et R₂ est l'hydrogène, on prépare par hydrogénation catalytique le composé (II) dans lequel R₁ est un groupe amino.

Les composés de formule :

5



10

dans laquelle :

-R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un hydroxyle, un ω-halogénoalcoxy en C₁-C₄, un halogène, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₇, un polyhalogénoalcoxy en C₁-C₄, un ω-hydroxyalcoxy en C₂-C₄, un ω-méthoxyalcoxy dans lequel l'alkyle est en C₂-C₄, un ω-aminoalcoxy en C₂-C₄ libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cycloalkyloxy en C₃-C₇ ; un cycloalkylméthoxy dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un alkylthio en C₁-C₄ ; un phénylthio ; un nitro ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cyano ; un acyle en C₁-C₄ ; un acyloxy en C₁-C₄ ; un alkylsulfonamido en C₁-C₄ ; un phénylsulfonamido ; un alkylamido en C₁-C₄ ; un alcoxycarbonylamino en C₁-C₄ ; un ureido non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;

15

20

-R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent
 . un adamantane,

25

. un indane ou un hexahydroindane non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇,

. un tricyclo [5.2.1.0.2,6]décane ou un tricyclo [5.2.1.0.2,6]déc-8-ène non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇,

ou

30

un cycle hydrocarboné en C₄-C₈ substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇ ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₅,

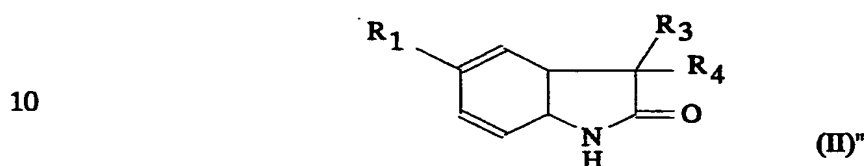
ou bien R₃ et R₄ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_p-X(CH₂)_q- dans lequel p et q sont des nombres entiers dont la somme peut varier de 3 à 6 et X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR₁₃, R₁₃ étant un phényle, un

benzyle, un acyle en C₁-C₄, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄.

avec la limitation que lorsque CR₃R₄ représente l'adamantane, R₁ et R₂ sont différents de l'hydrogène,

5 sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les composés de formule :



dans laquelle

15 -R₁ représente un hydroxyle, un ω-halogénoalcoxy en C₁-C₄, un halogène, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₇, un polyhalogénoalcoxy en C₁-C₄, un ω-hydroxyalcoxy en C₂-C₄, un ω-méthoxyalcoxy dans lequel l'alkyle est en C₂-C₄, un ω-aminoalcoxy en C₂-C₄ libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cycloalkyloxy en C₃-C₇ ;
 20 un cycloalkylméthoxy dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un alkylthio en C₁-C₄ ; un phénylthio ; un nitro ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cyano ; un acyle en C₁-C₄ ; un acyloxy en C₁-C₄ ; un alkylsulfonamido en C₁-C₄ ; un phénylsulfonamido ; un alkylamido en C₁-C₄ ; un alcoxycarbonylamino en C₁-C₄ ; un ureido non
 25 substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;

-R₃ et R₄ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_pX(CH₂)_q- ;
 ou

-R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C₃-C₁₀, saturé ou insaturé, éventuellement condensé, non
 30 substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₄ ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₅ ;

-p et q représentent chacun un nombre entier, leur somme peut varier de 3 à 6 ;

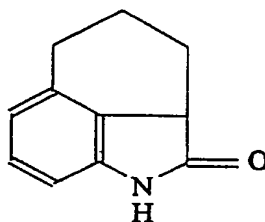
- X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR₁₃ ;

-R₁₃ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phényle, un benzyle, un acyle en C₁-C₄, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C₁-C₄ ;

avec la limitation que

- 5 - lorsque R₁ est méthoxy, CR₃R₄ est différent d'une pirrolidine-3, non substituée ou N-substituée par un alkyle en C₁-C₄ et lorsque R₁ représente un halogène, CR₃R₄ est différent d'un pentane
sont nouveaux et font partie de l'invention.

10 La 2a,3,4,5-tétrahydrobenz[c,d]indol-2 (1 H)-one représentée par la formule



est commerciale, ses dérivés sont connus ou préparés par des méthodes connues.

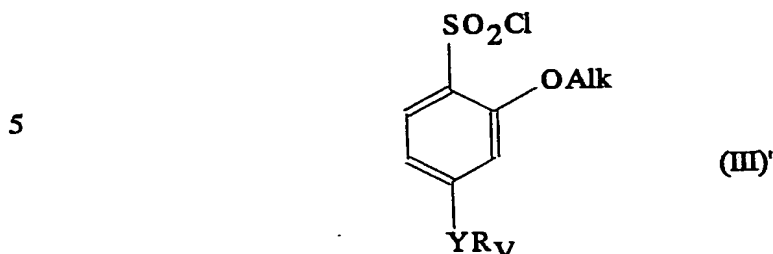
20 Les halogénures de benzènesulfonyle (III) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Ainsi par exemple, le chlorure de 4-diméthylaminobenzènesulfonyle est préparé selon C.N. Sukenik et al., J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858. Plus généralement, les halogénures de benzènesulfonyle (III) dans lesquels le substituant R₅ est un groupe diméthylamino sont connus ou préparés par des méthodes connues; le chlorure de
25 p-benzyloxybenzènesulfonyle est préparé selon la demande de brevet européen EP 229 566.

Le chlorure d'alcoxybenzènesulfonyle est préparé à partir de l'alcoxybenzènesulfonate de sodium, lui-même préparé par action d'un halogénure d'alkyle sur l'hydroxybenzènesulfonate de sodium.

30 Le chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle est préparé selon J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008.

On peut préparer les chlorures d'halogénoalcoxybenzènesulfonyle selon le brevet US 2 540 057.

Les halogénures de benzènesulfonyle de formule :



10 dans laquelle

–Alk représente un alkyle en C₁–C₇ ;

–Y représente O ou S ;

–R_v représente un alkyle en C₁–C₇, un cycloalkyle en C₃–C₇, un alcényle en C₂–C₄, un ω-halogénoalkyle en C₁–C₇, un polyhalogénoalkyle en C₁–C₇, un benzyle, un acyle en C₁–C₇, un ω-carboxyalkyle en C₁–C₇ estérifié par un alkyle en C₁–C₄ ou par un benzyle,

sont nouveaux et font partie de l'invention.

Ces composés sont préparés d'après D. Hofmann et al. dans Liebigs Ann. Chem., 1982, 287–297. On opère sur des composés benzéniques portant les substituants YR_v et OAlk en position –1,3 par action du chlorosulfonate de triméthylsilyle dans un solvant tel que de DCM à TA, On applique ensuite la méthode de R. Passerini et al. dans Gazz. Chim. Ital., 1960, 90, 1277–89 et on neutralise ensuite, par exemple par du carbonate alcalin, puis on fait agir un halogénure tel que POCl₃ pour obtenir l'halogénure de benzènesulfonyle souhaité.

25 Les halogénures de benzènesulfonyle (III) dans lesquels le substituant R'₅ représente un alcoxycarbonyle, un phénoxycarbonyle, un benzyloxycarbonyle, un alkylthio, un phénylthio, un benzylthio ou un groupe SR₇, R₇ étant tel que défini pour (I), sont préparés selon Col. Czechoslov. Chem. Commun., 1984, 49, 1184, à partir d'un dérivé de l'aniline substitué par le même groupement R'₅, ledit dérivé de l'aniline est lui-même obtenu à partir du dérivé nitré correspondant.

30 Les dérivés de l'acide nitrobenzoïque sont connus ; par une réaction appropriée d'estérification de cet acide, on obtient les esters d'alkyle et de phényle correspondants.

Les dihalogénures de benzène di-sulfonyle (III, $R'_5 = SO_2Hal$) sont connus ou préparés par des méthodes connues. Par exemple, le dichlorure de 2,4-diméthoxybenzène-1,5-disulfonyle est décrit dans R.J.W.Cremlyn, J. Chem. Soc. C, 1969, 1344.

- 5 Les chlorures d'halogénoalcoxybenzènesulfonyle (III, $R'_5 = \omega$ -halogénoalcoxy) sont utilisés pour la préparation de composés selon l'invention dans lesquels le substituant R_5 est un ω -aminoalcoxy non substitué ou substitué par un ou deux alkyles, selon le schéma suivant:



dans lequel Alk' représente un alkyle en C_1-C_4 .

- Pour certaines valeurs des substituants R_1 , R_2 , R_5 et/ou R_6 les composés selon l'invention (I) peuvent être préparés à partir d'un précurseur de formule (I)' substitué par un groupe R'_1 , R'_2 , R'_5 et/ou R'_6 appelé groupe précurseur de R_1 , R_2 , R_5 et/ou R_6 .

- Dans la description qui va suivre, on expose la préparation des composés de formule (I) portant des substituants R_1 et/ou R_5 ; les mêmes méthodes s'appliquent à la préparation des composés dans lesquels les substituants R_2 et/ou R_6 ont les valeurs indiquées pour R_1 et R_5 .

Les composés (I) dans lesquels R_1 et/ou R_5 est un hydroxyle peuvent être obtenus par hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon, d'un composé de formule (I)' dans lequel R'_1 et/ou R'_5 est un benzyloxy.

- Les composés (I)' dans lesquels R'_1 et/ou R'_5 représente un hydroxyle permettent de préparer des composés (I) dans lesquels R_1 et/ou R_5 est un alcoxy par action d'un halogénure d'alkyle en présence d'une base telle qu'un hydrure métallique ou un carbonate alcalin ou alcalino-terreux comme K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 dans un solvant tel que le THF ou le DMF. De même, on prépare les composés de formule (I) dans lesquels R_1 et/ou R_5 représente un ω -aminoalkyloxy par action d'une ω -chloroalkylamine sur les composés dans lesquels R'_1 et/ou $R'_5 = OH$; de même on prépare les composés dans lesquels R_1 et/ou R_5 représente un ω -hydroxyalcoxy par action d'un chloroalkylalcool; dans le cas particulier de la préparation d'un composé (I) dans lequel R_1 et/ou

$R_5 = O(CH_2)_2OH$, on peut également faire agir le carbonate d'éthylène sur un composé (I) dans lequel R'_1 et/ou $R'_5 = OH$.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_1 et/ou R_5 représente un acyloxy sont obtenus par action d'un halogénure d'acide ou d'un anhydride sur un composé (I)' dans lequel R'_1 et/ou R'_5 est un hydroxyle.

Les composés de formule (I)' dans lesquels R'_1 et/ou R'_5 représente un amino peuvent subir une alkylation réductrice pour préparer des composés de formule (I) dans lesquels R_1 et/ou R_5 représente un mono ou un dialkylamino. Lorsque R'_1 et/ou R'_5 représente un amino, on peut également effectuer une nitrosation, par exemple en présence d'acide nitreux ou de nitrite d'alkyle pour préparer un composé (I) dans lequel R_1 et/ou R_5 représente un sel de diazonium ; par des réactions connues de l'homme de l'art, on accède alors aux composés (I) selon l'invention dans lesquels R_1 et/ou R_5 est un cyano, un halogéno ou un thioalkyle en C_1-C_4 . Enfin par des réactions classiques à partir de composés (I)' dans lesquels R'_1 et/ou $R'_5 = NH_2$, on peut préparer des composés (I) dans lesquels R_1 et/ou R_5 représente l'un des groupes de formule, $RCONH-$, $ROCONH-$, $RNHCONH$ ou RSO_2NH- , dans lesquels R représente un alkyle en C_1-C_4 .

Les composés de formule (I)' dans lesquels le substituant R'_5 est un phénoxy-carbonyle permettent d'obtenir les composés (I) dans lesquels R_5 est un phénylcarbamoyle ou un alkylcarbamoyle par action d'une aniline ou d'une alkylamine. Une aniline substituée ou, respectivement, une alkylamine substituée sur l'alkyle permettent d'obtenir des composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un phénylcarbamoyle ou, respectivement, un alkylcarbamoyle substituée sur l'alkyle.

Les composés de formule (I)' dans lesquels R'_5 est un benzyloxycarbonyle permettent d'obtenir par hydrogénation catalytique les composés (I) dans lesquels R_5 est un carboxyle. Par action d'un halogénure de thionyle, on obtient les composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un halogénocarbonyle. A partir de tels composés, on prépare des composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un carbamoyle N-substitué par action d'une amine substituée.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_5 est un groupe COR''_7 sont préparés à partir de composés (I)' correspondants dans lesquels R'_5 est un phénoxy-carbonyle, par action d'une pipérazine ou d'une azétidine substituées.

Un composé (I)' dans lequel R₅ est un groupement nitro permet d'obtenir par hydrogénation catalytique, par exemple en présence d'oxyde de platine, un composé (I) dans lequel R₅ est un groupement amino; on peut ensuite préparer d'autres composés dans lesquels le groupe amino est substitué en utilisant des réactions bien connues de l'homme de l'art.

Par exemple lorsque l'on souhaite obtenir un composé (I) selon l'invention dans lequel R₅ est un groupe NR₈R₉, R₉ étant un benzoyle éventuellement substitué, on fait agir sur un composé (I)' dans lequel R₅ est un groupe amino, le chlorure de benzoyle dans lequel le phényle porte le substituant approprié, en présence d'une amine comme la triéthylamine. On peut, par exemple, faire agir le chlorure de 4-chlorosulfonylbenzoyle pour préparer un composé (I)' dans lequel R₅ est un groupe 4-chlorosulfonylbenzamido, puis par action de l'ammoniac ou, respectivement, d'une alkylamine en C₁-C₄, on obtient un composé (I) dans lequel le substituant R₅ est un groupe 4-sulfamoylbenzamido ou, respectivement, un groupe 4-alkylsulfamoylbenzamido.

De la même façon, lorsque l'on souhaite préparer un composé (I) dans lequel R₅ est un groupe NR₈R₉, R₉ étant un acyle en C₁-C₇, on fait agir sur un composé (I)' dans lequel R₅ est un groupe amino, l'anhydride approprié en présence d'une amine comme la triéthylamine.

Selon un autre exemple de préparation, un composé (I) dans lequel R₅ est un groupe alkylsulfonamido est obtenu par action d'un halogénure d'alkylsulfonyle sur un composé (I)' dans lequel R₅ est un groupe amino.

Les composés de formule (I)' dans lesquels R₅ est un groupe amino sont également utiles pour la préparation de composés dans lequel ce groupe amino est substitué par un groupe (CH₂)_t-COR₁₂. Dans ce cas, on fait agir sur (I)' en présence de chlorure cuivreux, un composé de formule Hal-(CH₂)_t-COOAlk dans lequel Hal représente un halogénure, par exemple le brome et Alk représente un alkyle en C₁-C₄; le cas échéant, on transforme l'ester ainsi obtenu en acide ou en amide. On peut utiliser l'action d'une lactone, telle que la butyrolactone ou la valérolactone, sur un composé (I)' dans lequel R₅ est un amino pour préparer le composés (I)' dans lequel R₅ = NHCO(CH₂)_tCO₂H, avec t = 2 ou 3.

De la même façon, les composés de formule (I) dans lesquels R₅ est un groupe amino substitué par un groupe CH(R₁₀)CO₂R₁₁ sont préparés par action

d'un composé de formule $\text{Hal}-\text{CH}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{11}$ sur les composés (I)' correspondants dans lesquels le substituant R'_5 est un amino.

Par action d'un chloroformiate d'alkyle ou de phényle sur un composé (I)' dont le substituant R'_5 est un amino, on prépare un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe amino substitué par un alcoxycarbonyle ou un phénoxy-carbonyle.

Par action de l'ammoniac sur un composé de formule (I)' dans lequel R'_5 est un groupe amino substitué par un phénoxy-carbonyle, on prépare un composé de formule (I) dans lequel R_5 est un ureido ; par action sur un tel composé de formule (I)' d'une aniline ou d'une mono ou dialkylamine en C_1-C_4 , on prépare un composé de formule (I) dans lequel R_5 est un N-phénylureido, un N-alkylureido ou N,N-dialkylureido dans lesquels l'alkyle est en C_1-C_4 .

Par action d'une amine appropriée en présence de phosgène sur un composé (I)' dont le substituant R'_5 est un amino, on prépare un composé (I) dans lequel R_5 est un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 groupes alkyles.

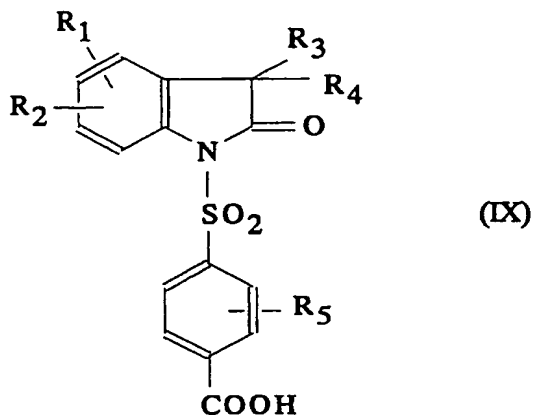
On peut également préparer un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe amino substitué par un alkylcarbamoyle ou par un phénylcarbamoyle par action d'un isocyanate d'alkyle ou de phényle sur un composé (I)' dont le substituant R'_5 est un amino.

Par ailleurs, un composé (I) dans lequel R_5 est un groupe sufamoyle non substitué ou substitué par un alkyle en C_1-C_4 est préparé par action de l'ammoniac ou d'une alkylamine sur un composé (I)' dans lequel R'_5 est un groupe halogénosulfonyle.

Les composés de formule (I)' utiles comme précurseurs pour la préparation de composés de formule (I) sont compris dans la formule (I) et font partie de l'invention.

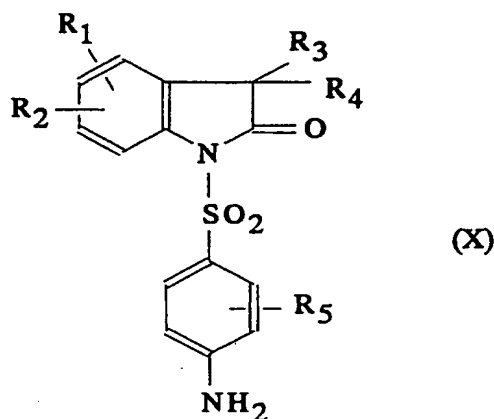
Parmi les composés de formule (I), les composés de formules (IX), (X), (XI), (XII) et (XIII) ci-dessous utiles pour la préparation d'autres composés de formule (I) représentent des composés préférés selon l'invention.

Ainsi, un objet de la présente invention est constitué par les composés de formule :



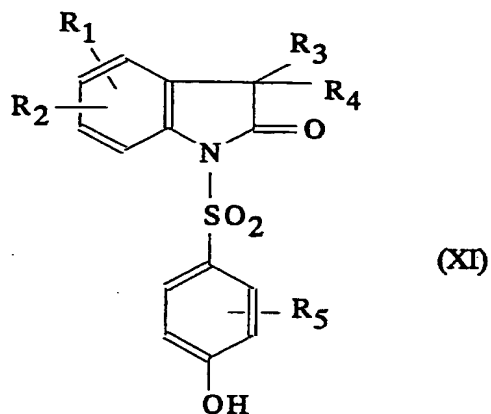
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les valeurs indiquées ci-dessus pour (I) et leurs dérivés fonctionnels, tels que leurs esters.

15 Un autre objet de la présente invention est constituée par les composés de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les valeurs indiquées ci-dessus pour (I) et leurs sels éventuels.

30 Encore un autre objet de la présente invention est constitué par des composés de formule :



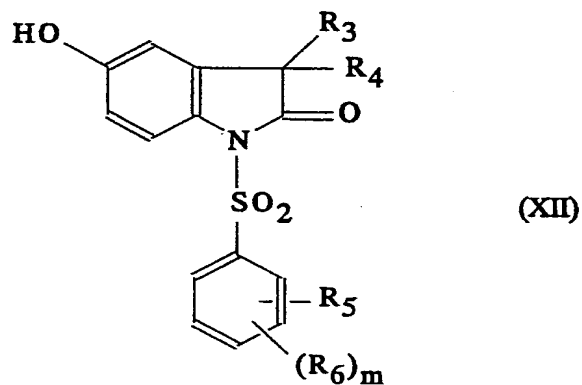
10

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les valeurs indiquées ci-dessus pour

(I).

Un autre objet de la présente invention est constitué par des composés de formule :

15



20

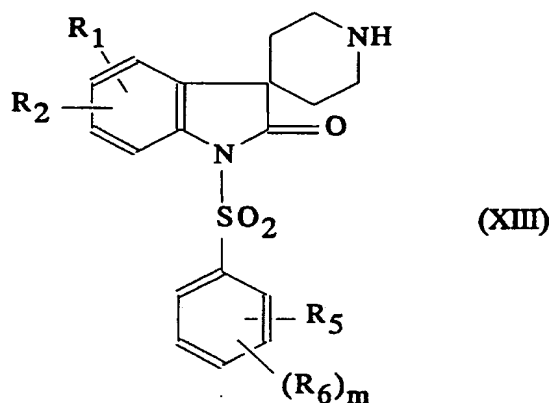
25

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et m ont les valeurs indiquées ci-dessus pour

(I).

Encore un autre objet de la présente invention est constitué par les composés de formule :

30



dans laquelle R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et m ont les valeurs indiquées ci-dessus pour (I).

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs de la vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite dans C. J. Lynch et al., J. Biol. Chem., 1985, 260 (5), 2844-2851. Cette méthode consiste à étudier le déplacement de la vasopressine tritiée fixée aux sites V_1 de membranes de foie de rats. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI_{50}) de la fixation de la vasopressine tritiée des composés selon l'invention sont faibles, allant jusqu'à $10^{-7}M$.

L'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs V_2 a été mesurée sur une préparation membranaire de rein de boeuf selon une méthode adaptée de P. Crause et al., Molecular and Cellular Endocrinology, 1982, 28, 529-541 et de F.L. Stassen et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 223, 50-54. Les composés selon l'invention inhibent la fixation de l'arginine-vasopressine tritiée aux récepteurs de la préparation membranaire. Les CI_{50} des composés selon l'invention sont faibles, allant jusqu'à $10^{-9}M$.

L'activité antagoniste des récepteurs V_2 des composés selon l'invention a été montrée par le test de dosage de l'activité adénylate cyclase effectué selon une méthode adaptée de M. Laburthe et al., Molecular Pharmacol., 1986, 29, 23-27. On utilise une préparation membranaire de rein de boeuf et chaque produit est incubé 10 minutes à $37^\circ C$, seul ou en présence d'AVP (arginine vasopressine) à la concentration de $3 \cdot 10^{-8}M$. L'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique) produite est mesurée par dosage radioimmunologique. On détermine la concentration inhibant de 50 % (CI_{50}) la stimulation de l'adénylate cyclase induite

par $3.10^{-8}M$ d'AVP. Les CI_{50} déterminées sont de l'ordre de $10^{-7}M$, allant jusqu'à $10^{-8}M$.

5 L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs V_2 des composés selon l'invention, administrés par voie orale, est évaluée chez le rat (Souche OFA, Sprague-Dawley) en surcharge hydrique, traité à la vasopressine.

De même, l'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs de l'ocytocine a été déterminée *in vitro* par déplacement d'un analogue radioiodé de l'ocytocine fixé aux récepteurs d'une préparation membranaire de glandes mammaires de rattes gestantes, selon une technique proche de celle décrite par J. Eland et al. dans Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207. Les CI_{50} des composés selon l'invention atteignent $10^{-8}M$.

Les composés selon l'invention sont actifs après administration par différentes voies, notamment par voie orale.

15 Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de différentes affections vasopressine-dépendantes ou ocytocine dépendantes, les affections cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur, l'ischémie cardiaque, les dérèglements de l'hémostase notamment l'hémophilie, le syndrome de Von Willebrand ; les affections du système nerveux central, les oedèmes cérébraux, la dépression, l'anxiété, les états psychotiques, les troubles de la mémoire par exemple ; les affections du système rénal comme le vasospasme rénal, la nécrose du cortex rénal, l'hyponatriémie, l'hypokaliémie; les affections du système gastrique, l'hépatocirrhose, les ulcères, la pathologie des vomissements, par exemple la nausée, le mal des transports, ou encore le syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), le diabète insipide et l'énurésie. Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des troubles du comportement sexuel ; chez la femme, les composés selon l'invention peuvent être utilisés pour traiter la dysménorrhée ou le travail prématuré.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

5 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent
10 des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des
15 produits de formule (I) ci-dessus ou d'un des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un
20 composé selon l'invention.

Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions pharmaceutiques contenant un composé antagoniste des récepteurs V_1 associé à un composé agissant sur le système rénine-angiotensine tel qu' un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antagoniste de l'angiotensine II, un inhibiteur de la
25 rénine. On peut également les associer, par exemple, avec un vasodilatateur périphérique ou un inhibiteur calcique. De telles compositions seront utiles en particulier dans le traitement de l'hypertension ou de la défaillance cardiaque.

Préparation des 2-oxoindoles

30

Préparation 1 :

4,6-Diméthyl-3-spirocyclohexane indol-2-one.

Ce composé est préparé selon Moore et Plant dans J. Chem. Soc., 1951, 3475.

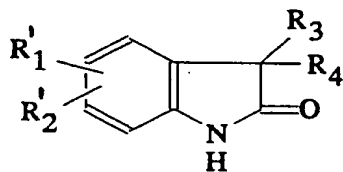
- On maintient à reflux sous atmosphère inerte un mélange contenant 15 ml de quinoléine et 10 g d'oxyde de calcium et l'on ajoute en 30 minutes 5 g de 3,5-diméthylphénylhydrazide de l'acide cyclohexane carboxylique (II, $R'_1, R'_2 = CH_3$, $CR_3R_4 = \text{cyclohexane}$). Le milieu réactionnel est refroidi puis versé dans un mélange glace-acide chlorhydrique. On extrait par de l'acétate d'éthyle, lave par de l'acide chlorhydrique normal, par de l'eau jusqu'à neutralité, puis on sèche et concentre sous vide pour obtenir un solide brun. Par trituration dans l'éther iso, on obtient le composé attendu.

$F = 223^\circ\text{C}$

- En opérant de la même façon et en faisant varier l'hydrazide de départ, on obtient les dérivés indolone-2 décrits dans le tableau 1 ci-dessous.

Ces composés sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice, en éluant par du DCM ou par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant par du DCM ou par de l'éther iso.

TABLEAU 1



R'_1	R'_2	CR_3R_4	Fc $^\circ\text{C}$
Cl-5	H	cyclobutane	191
Cl-5	H	cyclopentane	189
Cl-5	H	cyclohexane	186
H	H	cyclohexane	123-124
CH_3-5	H	cyclohexane	164
CH_3O-5	H	cyclohexane	226
Cl-6	H	cyclohexane	168
CF_3O	H	cyclohexane	164
C_6H_5O-5	H	cyclohexane	160

Préparation 2 :

La 3-spirocyclohexane indol-2-one décrite dans le tableau 1 ci-dessus peut également être obtenue par alkylation de l'indol-2-one en utilisant le procédé décrit ci-après.

On maintient à -40°C , sous atmosphère d'azote, une solution de 30 g d'indol-2-one dans 900 ml de THF et l'on ajoute 101 g de *tert*-butylate de potassium. On laisse remonter la température à 0°C en 1 heure, puis on refroidit à -60°C et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de 1,5-dibromopentane dans 50 ml de THF. Après 30 minutes à -60°C , on laisse remonter à TA, puis on ajoute 30 ml d'eau et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris par 500 ml de DCM et 200 ml d'eau puis on filtre l'insoluble et sépare la phase organique qui est lavée avec 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-éther. On obtient le composé attendu qui est recristallisé dans l'heptane.

$m = 34 \text{ g}$

$F_c = 123-124^{\circ}\text{C}$.

A partir d'autres indol-2-ones et d'autres agents alkylants, on peut appliquer un mode opératoire semblable.

A titre d'exemple, parmi les composés de départ de formule (VII), la 5-chloroindol-2-one est décrite par Bright dans J. Am. Chem. Soc., 1956, 79, 221 et par Rajanbabu dans J. Org. Chem., 1986, 51, 1704. La 4-chloroindol-2-one peut être préparée à partir du 2-chloro-6-nitrotoluène, selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 221.

La 5-méthoxyindol-2-one est préparée à partir de la 4-méthoxyaniline selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 5512. De la même manière à partir du dérivé aniline approprié, on prépare diverses indol-2-ones :

Préparation 3

5-Ethoxyindol-2-one :

A - 3-Thiométhyl-5-éthoxyindol-2-one.

A une solution refroidie vers -70°C de 12,5 g de chlore dans 400 ml de DCM on ajoute 23,6 g de thiométhyl acétate d'éthyle dans 60 ml de DCM. Après 5 minutes d'agitation à cette même température on additionne une solution 4-

- éthoxyaniline (48,3 g) dans 120 ml de DCM. On agite une heure vers 70°C, ajoute 39,3 ml de triéthylamine et laisse remonter à température ambiante. On ajoute 200 ml d'eau, décante la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans 500 ml d'isopropanol et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. On agite environ 16 heures à température ambiante, filtre et sépare le précipité. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner le produit attendu.

B - 5-Ethoxyindol-2-one :

- Le solide précédent dans 1500 ml d'éthanol est déthiométhylé en présence de 100 g de nickel de Raney (80 à 100 m² par g) à reflux durant 3 heures sous atmosphère d'azote. On filtre sur talc, rince avec 1000 ml d'éthanol et concentre le filtrat sous pression réduite. On isole après recristallisation dans le toluène 16 g du produit attendu.

Fc = 156°C

- De la même manière, à partir des anilines correspondantes on isole:

5-benzyloxyindol-2-one Fc = 152°C

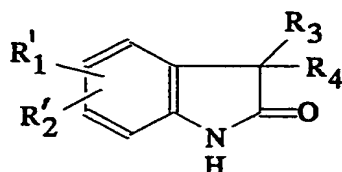
5-n-propylindol-2-one Fc = 136°C

5-éthylindol-2-one Fc = 152°C

5-(2,2,2-trifluoroéthoxy)indol-2-one Fc = 145°C

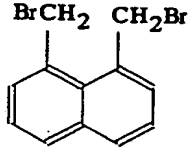
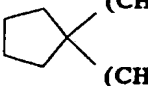
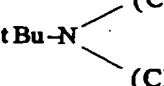
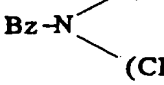
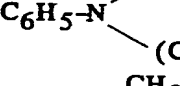
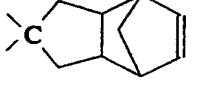
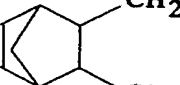
- En opérant selon la technique décrite dans la préparation 2 et en faisant varier le dérivé indol-2-one de départ et le réactif alkylant, on obtient les composés de formule (II) décrits ci-dessous.

TABLEAU 2



(II)

R ₁ '	R ₂ '	CR ₃ R ₄	Fc °C	Réactif alkylant
Cl-5	H	cyclohexane	186-189	Br(CH ₂) ₅ Br
Cl-5	H	cycloheptane	202	Br(CH ₂) ₆ Br
Cl-5	H	4,4-diméthyl cyclohexane	180	TsO(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ - -(CH ₂) ₂ OTs
Cl-5	H	hexahydroindane-2	223	cis-diiodométhyl-1,2 cyclohexane
CH ₃ O-5	H	4,4-diméthyl cyclohexane	202	TsO (CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ - -(CH ₂) ₂ -OTs
Cl-5	H	indane-2	228	a,a'-dibromométhyl orthoxylène
Cl-5	H	C(CH ₃) ₂	160	CH ₃ I
Cl-5	H	C(CH ₂ CH ₃) ₂	156	CH ₃ CH ₂ I
Cl-5	H	C(n Pr) ₂	158	nPrI
Cl-5	H	C(iBu) ₂	164	iBuI
Cl-5	H	N-méthyl pipéridine-4	260	Cl(CH ₂) ₂ N(CH ₃)- -(CH ₂) ₂ Cl
Cl-5	H	tétrahydropyranne- 4	223	I(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ I
Cl-4	H	cyclohexane	215	Br(CH ₂) ₅ Br
BzO-5	H	cyclohexane	162	Br(CH ₂) ₅ Br
H	H	C(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	206	C ₆ H ₅ CH ₂ Br
Cl-5	H	C(n-pentyl) ₂	142	CH ₃ (CH ₂) ₄ Br

Cl-5	H	2,3-dihydro phénalène-2	-	
BzO-5	H	4,4-diméthyl cyclohexane	154	TsO(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ -
Cl-5	H	4- spirocyclopentane cyclohexane	202	 -(CH ₂) ₂ OTs (CH ₂) ₂ OTs
nPr-5	H	cyclohexane	151	Br(CH ₂) ₅ Br
EtO-5	H	N-tBu pipéridine-4	-	 (CH ₂) ₂ Br
Cl-5	H	N-Bz pipéridine-4	165	 (CH ₂) ₂ Br
Cl-5	H	N-phényl pipéridine-4	188	 (CH ₂) ₂ Cl
Cl-5	H		300	 CH ₂ OSO ₂ CH CH ₂ OSO ₂ CH
EtO-5	H	4,4-diéthyl cyclohexane	132	TsO(CH ₂) ₂ C(C ₂ H ₅) ₂
EtO-5	H	cyclohexane	163	Br(CH ₂) ₅ Br
EtO-5	H	4,4-diméthyl cyclohexane	178	TsO(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ -
EtO-5	H	cycloheptane	139	Br(CH ₂) ₆ Br
Et-5	H	4,4-diméthyl cyclohexane	160	TsO(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ -
CF ₃ CH ₂ O -5	H	4,4-diméthyl cyclohexane	164	-(CH ₂) ₂ OTs idem
H	H	4,4-diméthyl cyclohexane	169	idem

Préparation 4 :

3-Spiroadamantaneindol-2-one.

Ce composé est préparé selon I. Fleming et al., Tetrahedron Letters, 1982, 2053-2056 à partir de 2-bromoaniline et d'adamantane-2-one.

5

Préparation 5 :

5-chloro-3,3-diphénylindol-2-one.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 415-431, par action du benzène sur la 5-chloroisatine en présence de chlorure d'aluminium.

10

Fc = 281°C.

Préparation 6 :

5-nitro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1945, 67, 499 par nitration de la 3-spirocyclohexaneindol-2-one.

15

Fc = 192°C.

De la même manière, à partir de 3-spiroadamantaneindol-2-one, on prépare la 5-nitro-3-spiroadamantaneindol-2-one.

Fc > 260°C

On prépare également la 5-nitro-3-spiro(4,4-diméthyl)cyclohexaneindol-2-one.

20

Fc = 195°C

Préparation 7 :

5-amino-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans J. Chem. Soc., 1951, 3475, par réduction de la 5-nitro-3-spirocyclohexaneindol-2-one, préparée précédemment.

25

Fc = 176°C.

De la même manière, on prépare la 5-amino-3-spiroadamantane.

Fc = 245°C

30

Préparation 8 :

5-fluoro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

A - tétrafluoroborate de 5-diazonium-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On refroidit à 0°C, une solution contenant 4 g de 5-amino-3-spirocyclohexaneindol-2-one dans 9,2 ml d'acide chlorhydrique 6N et l'on ajoute

2,27 g de nitrite de sodium dans 2,6 ml d'eau puis 2,54 g de tétrafluoroborate de sodium dans 9 ml d'eau. Après 5 minutes sous agitation, on filtre le précipité, lave avec une solution de tétrafluoroborate à 5 %, avec 3 ml de méthanol refroidi vers 0°C, puis avec 5 ml d'éther. Le sel obtenu est séché sous vide à TA en présence

5 d'anhydride phosphorique.

B - 5-fluoro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

1 g du composé obtenu à l'étape A est placé dans 5 ml de xylène et chauffé vers 115°C pendant 2 heures. On refroidit à TA, filtre le précipité, rince au toluène et ajoute au filtrat 0,1 g de charbon actif. Après filtration, le solvant est évaporé

10 sous pression réduite et l'on obtient 0,45 g du composé attendu que l'on recristallise dans du pentane.

Fc = 114°C.

Préparation 9 :

5-cyano-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

15 On dissout à TA 4,78 g de cyanure de potassium et 4,95 g de cyanure cuivreux dans 40 ml de DMSO. On refroidit vers 15°C et l'on ajoute 4,15 g du sel de diazonium obtenu dans la préparation précédente à l'étape A.

Après 30 minutes d'agitation à TA, on ajoute 100 ml d'eau et 100 ml d'éther puis on sépare la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium et

20 évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-éther. On obtient le composé attendu qui est recristallisé dans l'heptane.

m = 1,4 g

Fc = 216°C.

25 Préparation 10 :

5-chloro-3-spiroadamantaneindol-2-one.

On dissout 1 g de p-chlorophénylhydrazide de l'acide adamantane-2-carboxylique et on ajoute, à -40°C, 2,5 ml de n-butyllithium en solution (1,6 M dans l'hexane). Après 5 minutes d'agitation, on concentre sous vide en maintenant

30 à une température inférieure à 30°C. On ajoute 30 ml de 1,2,3,4-tétraméthylbenzène et l'on chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous pression réduite, reprend le résidu par de l'acide chlorhydrique normal, extrait à l'éther, lave, sèche et concentre sous vide. L'huile obtenue est chromatographiée

sur colonne de silice en éluant par DCM ; on obtient 0,3 g du produit attendu sous forme d'une cire que l'on cristallise dans l'éther iso.

Fc = 249°C.

Préparation 11 :

5 5-chloro-3-cyclohexyl-3-méthylindol-2-one.

On utilise la méthode décrite dans Synth. Commun. 1982, 12 (1), 1-10, pour préparer de façon intermédiaire le 5-chloro-3-cyclohexylindol-2-one puis on obtient le composé attendu par action de l'iodure de méthyle.

Préparation 12

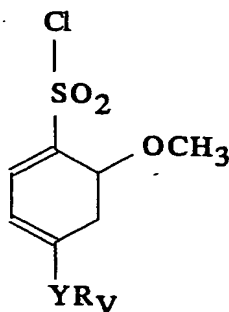
10 5-Acétyl-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

A une solution refroidie à 5°C de 4 g de 3-spirocyclohexaneindol-2-one dans 35 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 2,56 g de chlorure d'acétyle puis 8,25 g de chlorure d'aluminium anhydre. On chauffe 2 heures à reflux, évapore le solvant sous pression réduite, hydrolyse le milieu avec 50 g de glace et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'éther éthylique et obtient 3,6 g du produit attendu.

20 Fc = 192°C

En utilisant le mode opératoire décrit, on a préparé les chlorures de benzènesulfonyl décrits dans le tableau ci-après :



Y	R _V	F°C
S	CH ₃	85
O	CH ₂ Bz	95
O	CH ₂ CO ₂ Et	89
O	(CH ₂) ₃ Br	106-108

A partir des différents 2-oxoindoles décrits ci-dessus et de chlorures de benzènesulfonyle appropriés on a préparé les composés selon l'invention en utilisant les modes opératoires rapportés dans les exemples qui suivent.

5

EXEMPLE 1

5-Chloro-1-(2-méthoxy-4-nitrobenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On agite, sous azote, à TA, pendant 30 minutes, un mélange contenant 0,7 g de 5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one et 70 mg d'hydru de sodium dans 7 ml de THF. On introduit 0,7 g de chlorure de 2-méthoxy-4-nitrobenzènesulfonyl et on maintient l'agitation à TA pendant 20 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, puis on sèche et concentre pour obtenir 1,1 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther iso.

15

Fc = 188°C.

EXEMPLE 2

1-(4-Amino-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

0,8 g du composé obtenu à l'exemple précédent est réduit par l'hydrogène sous pression normale, à TA, pendant 20 heures, dans 10 ml d'acide acétique, en présence de 30 mg d'oxyde de platine. On filtre le milieu réactionnel, concentre, reprend par un mélange eau-acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre. La mousse jaune obtenue est chromatographiée sur alumine en éluant par DCM. On obtient 0,2 g du produit attendu.

25

Fc = 173°C

EXEMPLE 3

5-Chloro-1-[4-(2-méthylphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On laisse sous agitation à TA pendant 48 heures un mélange contenant 0,2 g du composé préparé à l'exemple précédent, 0,5 ml de triéthylamine, 5 ml de DCM et 0,1 g de chlorure d'ortho-toluoyl. On concentre sous vide, reprend par un mélange eau/éther, laisse décantier, lave par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par de l'eau, sèche et concentre sous vide pour obtenir 250 mg d'un solide qui est chromatographié sur silice, en éluant par DCM. On obtient 0,1 g du produit attendu.

Fc = 192°C.

EXEMPLE 4

6-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On place sous agitation pendant 30 minutes à TA sous azote un mélange contenant 0,15 g de 6-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one et 15 mg d'hydruure de sodium dans 2 ml de THF ; on introduit 0,15 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyl et on maintient l'agitation à TA pendant 20 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre sous vide. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther iso.

Fc = 147°C.

EXEMPLE 5

Fumarate acide de 5-chloro-1-[4-(3-diméthylaminopropoxy)benzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

A) chlorure de 4-(3-bromopropoxy)benzènesulfonyl.

On maintient à reflux pendant 3 heures un mélange contenant 23 g de dihydrate de 4-hydroxybenzènesulfonate de sodium, 7 g de potasse en pastilles (à 85 %), 30 ml d'eau, 50 ml d'éthanol absolu, 40 g de 1,3-dibromopropane et 3,4 g de tétrabutylammonium hydrogénosulfate. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, repris par de l'éthanol et concentré une nouvelle fois. Le résidu est repris par du méthanol chaud. On filtre l'insoluble, concentre le filtrat et triture le résidu dans l'éther pour obtenir 22,5 g d'un solide blanc. On ajoute à ce solide 120 ml d'oxychlorure de phosphore et 16 g de pentachlorure de phosphore, on laisse sous

agitation 20 heures à TA puis on chauffe 1 heure à reflux. On concentre sous vide, puis le résidu est repris par un mélange éther-eau, décanté, et on lave la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage et concentration, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile
5 jaune.

B) 1-[4-(3-Bromopropoxy)benzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On agite à TA pendant 30 minutes sous azote un mélange contenant 1,2 g de 5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one, 0,16 g d'hydru de sodium dans 6 ml
10 de THF. On ajoute ensuite 1,6 g de chlorure de 4-(3-bromopropoxy)benzènesulfonyl.

Après 20 heures à TA, on concentre sous vide, reprend le résidu par un mélange eau/éther éthylique, décante, lave à l'eau, sèche et concentre la phase
15 organique. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice en éluant par de l'éther iso. Le produit attendu est obtenu sous forme d'huile qui cristallise dans l'éther iso.

m = 1 g

Fc = 123°C.

C) Fumarate acide de 5-chloro-1-[4-(3-diméthylaminopropoxy)benzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.
20

On laisse sous agitation à TA pendant 20 heures un mélange contenant 0,5 g du produit obtenu à l'étape ci-dessus, 0,5 g d'iodure de potassium et 20 ml d'une solution de diméthylamine à 33 % dans le méthanol. On concentre le milieu réactionnel, reprend par 10 ml d'eau, et après trituration, on sépare l'insoluble que
25 l'on traite par 10 ml d'acide chlorhydrique 3N. Il se forme une gomme qui est dissoute par 30 ml d'eau tiède, on filtre sur papier puis alcalinise la solution par addition de soude 12N. On extrait l'insoluble à l'éther, lave, sèche puis concentre, on obtient une huile jaune. Celle-ci est dissoute dans 10 ml d'acétone et l'on ajoute à chaud 0,1 g d'acide fumarique.

30 Le produit attendu précipite à 20°C.

m = 240 mg

Fc = 168°C.

EXEMPLE 6

5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-spiroadamantaneindol-2-one.

On laisse sous agitation pendant 30 minutes à TA, sous atmosphère d'azote un mélange contenant 0,2 g de 5-chloro-3-spiroadamantaneindol-2-one et 20 mg d'hydruure de sodium dans 3 ml de THF. On ajoute 0,18 g de chlorure de diméthoxy-2,4 benzènesulfonyle et on maintient l'agitation à TA pendant 20 heures. On concentre le milieu réactionnel sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par de l'éther, lave à l'eau, sèche et concentre sous vide. La cire obtenue cristallise dans 15 ml d'éther iso.

m = 240 mg

Fc = 152-154°C.

EXEMPLE 7

5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-spirocycloheptaneindol-2-one.

On porte à -40°C, sous atmosphère inerte, une solution contenant 0,156 g de *tert*-butylate de potassium et 0,33 g de 5-chloro-3-spirocycloheptaneindol-2-one dans 15 ml de THF. On laisse remonter la température vers 10°C en 1 heure puis on refroidit vers -40°C et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 0,335 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyle dans 15 ml de THF et on laisse sous agitation à TA pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris par 30 ml de DCM et 30 ml d'eau. La phase organique est séparée, lavée par 15 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. L'huile obtenue est évaporée sous vide en éluant par un mélange cyclohexane-DCM. On obtient le composé attendu qui recristallise dans l'heptane.

m = 0,51 g

Fc = 135°C.

EXEMPLE 8

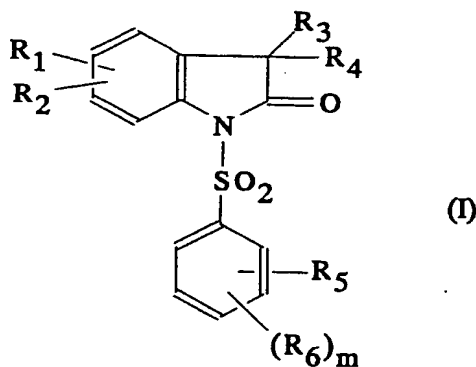
2,4-Diméthoxy-1-benzènesulfonyl-2a-méthyl-2a,3,4,5-tétrahydrobenz[c, d] indol-2-one. (I : R₁ = H, -R₂-R₃ = -(CH₂)₃-, R₄ = CH₃, R₅ = R₆ = OCH₃). La tétrahydro-2a,3,4,5 benz[c, d] indol-2-one est commerciale. En maintenant à -40°C, et sous atmosphère d'azote, on prépare une solution contenant 0,7 g de ce composé et 1,36 g de *tert*-butylate de potassium dans 40 ml de THF anhydre.

On laisse remonter la température vers 0°C, puis on refroidit à -60°C et l'on ajoute une solution de 0,57 g d'iodure de méthyle dans 20 ml de THF ; on maintient le milieu à -10°C sous agitation pendant 30 minutes, puis on refroidit vers -40°C et l'on ajoute une solution de 0,96 g de chlorure de 2,4-diméthoxybenzènesulfonyl dans 10 ml de THF. Après 16 heures sous agitation à TA, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'on reprend le résidu par 30 ml de DCM et 30 ml d'eau ; la phase organique séparée est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice en éluant par un mélange cyclohexane-DCM. On obtient le produit attendu qui est recristallisé dans un mélange cyclohexane/AcOEt (95/5 ;v/v)

Fc = 160°C.

En procédant selon le mode opératoire décrit dans les exemples ci-dessus, à partir des 2-oxoindoles décrites ci-dessus, on a préparé les composés selon l'invention rassemblés dans le tableau 3 ci-après.

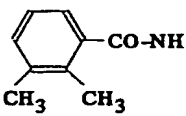
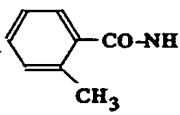
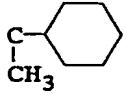
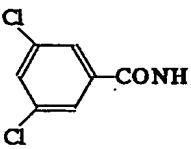
TABLEAU 3

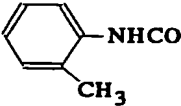
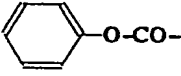
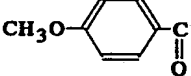
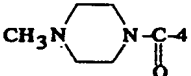


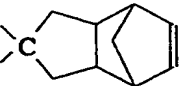
Sauf indication contraire dans le tableau ci-dessous (*) $R_2 = H$ et $m = 1$.

Ex.	R ₁	CR ₃ R ₄	R ₅	(R ₆) _m	Fc °C
9	Cl-5	C(C ₆ H ₅) ₂	MeO-3	MeO-4	178
10	NO ₂ -5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	157
11	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	H	112
12	Cl-5	C(CH ₃) ₂	MeO-3	MeO-4	110
13	NH ₂ -5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	171
14	CN-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	148
15	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	triMe-2,3,6	188
16	Cl-5	C(Pr) ₂	MeO-2	MeO-4	186
17	Cl-5	indane-2	MeO-2	MeO-4	182
18	Cl-5	C(iBu) ₂	MeO-2	MeO-4	184
19	Cl-5	N-méthyl pipéridine-4	MeO-2	MeO-4	142
20	Cl-5	C(Et) ₂	MeO-2	MeO-4	190
21	F-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	149
22	Cl-5	tétrahydro- pyranne-4	MeO-2	MeO-4	142
23	Cl-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	118

24	Cl-5	hexahydro- indane-2	MeO-2	MeO-4	89
25	Cl-4	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	150
26	Cl-5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	152
27	Cl-5	cyclohexane	Me-4	H	150
28	H	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	107
29	Me-5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	171
30	MeO-5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	124
31	Cl-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	149
32	Cl-5	cyclohexane	Cl-4	H	154
33	Cl-5	cyclobutane	MeO-3	MeO-4	111
34	Cl-5	cyclopentane	MeO-3	MeO-4	106
35	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	Cl-2	174
36	Cl-5	cyclohexane	NO ₂ -4	H	172
37	Cl-5	cyclohexane	CN-4	H	198
38	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	NO ₂ -2	147
39	Cl-5	cyclohexane	CF ₃ -4	H	139
40	Cl-5	cyclohexane	CF ₃ O-4	H	134

41	Cl-5	cyclohexane	MeO-4	NH ₂ -2	150
42	CH ₃ -4	cyclohexane	MeO-4	MeO-2	165
*	R ₂ =CH ₃ - 6				
43	Cl-5	cyclohexane	Me-3	BzO-4	127
44	Cl-5	cyclohexane	iPr-4	iPr-2,6	172
45	Cl-5	cyclohexane	CF ₃ -2	H	154
46	Cl-5	cyclohexane	MeO-2		215
47	Cl-5	cyclohexane	MeO-4		193
48	Cl-5	cyclohexane	MeO-2	CH ₃ OCO-4	120
49	Cl-5		MeO-2	MeO-4	184
50	H	adamantane	MeO-2	MeO-4	172
51	MeO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	152
52	Cl-5	cyclohexane	MeO-2	CH ₃ SO ₂ NH-4	131
53	Cl-5	cyclohexane	MeO-2		240

54	Cl-5	cyclohexane	Me-2	F-5	153
55	Cl-5	cyclohexane	CF ₃ - CH ₂ O-2	CF ₃ CH ₂ O-5	175
56	Cl-5	cyclohexane	MeO-2		218
57	Cl-5	cyclohexane	MeO-2		165
58	Cl-5	cyclohexane	NH ₂ - SO ₂ -5	di MeO-2,4	270
59	BzO-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	159
60	BzO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	142
61	Cl-5	cyclohexane	MeO-2		192
62	Cl-5	cyclohexane	MeO-2		158
64	H	C(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	MeO-3	MeO-4	146
65	CH ₃ CO-5	cyclohexane	MeO-3	MeO-4	122
66	Cl-5	C(nPentyl) ₂	MeO-2	MeO-4	140
67	Cl-5	C(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	MeO-2	MeO-4	185
68	H ₂ N-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	230

69	Cl-5	4- spirocyclopenta ne cyclohexane	MeO-2	MeO-4	154
70	Cl-5	cyclohexane cyclohexane	MeO-2	MeO-5	116
71	nPr-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	138
72	EtO-5	N-tBu pipéridine-4	MeO-2	MeO-4	95 (0,25 H ₂ O)
73	Cl-5	N-Bz pipéridine-4	MeO-2	MeO-4	76 (0,5 H ₂ O)
74	Cl-5	N-phényl pipéridine-4	MeO-2	MeO-4	163
75	Cl-5	cyclohexane	EtO-2	EtO-4	123
76	Cl-5		MeO-2	MeO-4	190
77	EtO-5	4,4-diéthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	129
78	EtO-5	cycloheptane	MeO-2	MeO-4	130
79	EtO-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	134
80	EtO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	160
81	Et-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	166

82	EtO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	NO ₂ -4	110
83	EtO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	NH ₂ -4	230
84	NO ₂ -5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	102
85	NH ₂ -5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	180
86	CF ₃ CH ₂ O -5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	169

EXEMPLE 87

1-(2,4-Diméthoxybenzènesulfonyl)-3-(4,4-diméthylspirocyclohexane)-5-hydroxyindol-2-one.

- 5 On agite à 50°C pendant 1 heure sous atmosphère d'hydrogène 3,51 g du composé préparé à l'exemple 60 avec 0,5 g de palladium à 10 % sur charbon dans 150 ml d'éthanol. On filtre le catalyseur sur talc, rince au DCM et évapore le filtrat sous pression réduite. On obtient 2,8 g du composé attendu qui est recristallisé dans un mélange cyclohexane-AcOEt (90/10, v/v).

10 Fc = 220°C

EXEMPLE 88

De la même manière, on prépare le 1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-5-hydroxy-3-spirocyclohexaneindol-2-one à partir du dérivé 5-benzyloxy décrit à l'exemple 59.

15 Fc = 196°C

EXEMPLE 80 bis

1-(2,4-Diméthoxybenzènesulfonyl)-3-(4,4-diméthylspirocyclohexane)-5-éthoxyindol-2-one.

- 20 Ce composé déjà décrit à l'exemple 80 peut être préparé selon une autre méthode à partir du composé homologue en 5-hydroxy. On agite à TA durant 16.

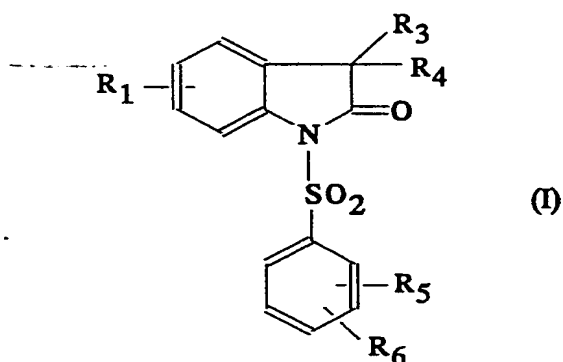
heures, sous atmosphère inerte 0,6 g du composé préparé à l'exemple 87 avec 0,19 g de carbonate de potassium anhydride et 0,315 g d'iodure d'éthyle dans 11 ml de DMF. On évapore le solvant sous pression réduite, ajoute 30 ml d'AcOEt et 30 ml d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.


On obtient 0,45 g du produit attendu par cristallisation dans le cyclohexane.

Fc = 160°C

De la même manière, on prépare les composés décrits dans le tableau 4 ci-dessous :

TABLEAU 4



Ex.	R ₁	CR ₃ R ₄	R ₅	R ₆	F°C
89	nPrO-5	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	139
90	nPrO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	158
91	iPrO-5	4,4-diméthyl cyclohexane	MeO-2	MeO-4	154
92	 CH ₂ -O	cyclohexane	MeO-2	MeO-4	155

EXEMPLE 93

5-**Acétoxy-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.**

- 5 On chauffe vers 65°C pendant 15 heures 0,5 g du composé préparé à l'exemple 88, 2,5 ml d'acétate d'isopropényle et 0,165 g de carbonate de potassium dans 2,5 ml de toluène et 0,3 ml de DMF. Après refroidissement, on ajoute 10 ml d'eau, 15 ml d'acétate d'éthyle, décante et lave à l'eau la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Par cristallisation dans
10 un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle, on isole 0,51 g du composé attendu comprenant 0,5 mole de cyclohexane.

Fc = 116°C

EXEMPLE 94

- 15 1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-5-(2-hydroxyéthoxy)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- On chauffe vers 70°C pendant 40 heures, 0,5 g du composé préparé à l'exemple 88, 0,5 g de carbonate d'éthylène et 0,272 g de carbonate de potassium anhydre dans 1,25 ml de DMF. Après refroidissement, on ajoute 10 ml d'eau, 15 ml d'acétate d'éthyle, décante et lave à l'eau la phase organique qui est séchée sur
20 sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange cyclohexane-AcOEt (70/30, v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu qui est recristallisé dans un mélange heptane-DCM.

Fc = 170°C

- 25 **EXEMPLE 95**

5-(2-Diméthylaminoéthoxy)-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexane-indol-2-one.

- On chauffe vers 40°C, pendant 16 heures, sous atmosphère inerte, 0,6 g du composé préparé à l'exemple 88 avec 0,32 g de N,N-diméthyl-(2-chloroéthylamine) et 1,76 g de carbonate de césium dans 7,2 ml d'acétone et 2,4 ml
30 de DMF. On filtre les sels et ajoute 20 ml d'eau et 20 ml d'AcOEt au filtrat. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant

avec un mélange DCM-MeOH (9/1, v/v). On obtient 0,6 g du produit attendu que l'on recristallise dans un mélange cyclohexane-éther iso.

Fc = 122°C

EXEMPLE 96

5 5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-(spiropipéridine-4)indol-2-one.

Cette réaction est effectuée selon J. Org. Chem., 1984, 49, 2795-2799. On ajoute à 0°C, 0,75 g de chloroformiate de 1-chloroéthyle à une solution de 1,31 g du composé décrit à l'exemple 73 et 0,32 g de bis-1,8-diméthylaminonaphtalène dans 22 ml de 1,2-dichloroéthane. On chauffe environ 20 minutes à reflux, concentre sous pression réduite à un volume d'environ 10 ml puis ajoute 22 ml de méthanol. Après chauffage pendant 50 minutes à reflux, on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec un mélange DCM-MeOH (95/5, v/v). On isole 1,16 g du produit attendu qui est recristallisé dans un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

Fc = 172°C

EXEMPLE 97

20 3-(N-Acétylspiropipéridine-4)-5-chloro-1-(2,4-diméthoxybenzène-sulfonyl)-indol-2-one.

A une solution refroidie vers 0°C de 0,35 g du composé préparé à l'exemple précédent et 0,23 ml de triéthylamine dans 5 ml de DCM, on ajoute 0,086 ml de chlorure d'acétyle. On agite une heure à 20°C, ajoute 5 ml d'eau, décante et lave à l'eau la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, concentre sous pression réduite et chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec un mélange DCM-MeOH (99/1, v/v). On isole 0,29 g du produit attendu sous forme d'hémihydrate.

Fc = 107°C

EXEMPLE 98

30 5-Chloro-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-(N-méthoxycarbonylspiropipéridine-4)indol-2-one.

Ce composé est préparé à partir de celui obtenu à l'exemple 96 par action du chloroformiate de méthyle.

Fc = 147°C

EXEMPLE 99

1-(3,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-5-propanamido-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

5 A une solution refroidie vers 0°C de 0,5 g du composé décrit à l'exemple 13 et 0,167 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, on ajoute une solution de 0,144 g de chlorure de propionyle dans 3 ml de DCM. On agite 2 heures à 20°C puis ajoute 20 ml d'eau, décante, lave à l'eau la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. On isole 0,5 g du produit attendu après recristallisation dans un mélange heptane-AcOEt (95/5, v/v).

10 Fc = 158°C

EXEMPLE 100

1-(3,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-5-(N-méthylureido)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

15 A une solution refroidie vers 0°C de 0,5 g du composé décrit à l'exemple 13, dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,15 g d'isocyanate de méthyle. Après environ 16 heures à TA sous agitation, on ajoute 20 ml d'eau, décante et lave à l'eau la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. Après recristallisation dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle on isole 0,5 g du produit attendu.

20 Fc = 214°C

De la même manière, on prépare le composé décrit dans l'exemple suivant :

EXEMPLE 101

1-(3,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-5-(N-phénylureido)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

25 Fc = 124°C

EXEMPLE 102

5-Diméthylamino-1-(2,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

30 Sous atmosphère d'azote on agite à TA un mélange de 0,5 g du composé décrit à l'exemple 68 avec 0,5 ml d'une solution à 35 % de formaldéhyde, 0,12 g de cyanoborohydrure de sodium dans 10 ml d'acétonitrile et ajuste le pH vers 6,5 avec quelques gouttes d'acide acétique. Après 48 heures à 20°C on évapore le solvant sous pression réduite, ajoute 20 ml de solution aqueuse de soude environ 2N et 20 ml de DCM. On décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de

magnésium et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20, v/v). On isole 0,27 g du produit attendu.

Fc = 167°C

5 EXEMPLE 103

1-(2,4-Diméthoxybenzènesulfonyl)-5-éthylthio-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Ce composé est préparé selon J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, 16, 756. Sous atmosphère inerte on chauffe vers 80°C un mélange de 2,95 g de disulfure de diéthyle et 0,386 g de nitrite d'isopentyle et ajoute 0,8 g du composé préparé à l'exemple 68. Le milieu est agité une heure à 80°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec un mélange DCM-cyclohexane (80/20, v/v). On isole après cristallisation dans le cyclohexane le produit attendu.

15 Fc = 123°C

EXEMPLE 104

5-Chloro-1-[4-(diméthylaminométhylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

A) 5-Chloro-1-[4-(chlorométhylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one

0,2 g du composé préparé à l'exemple 2 est placé dans 4 ml de DCM et 0,5 g de TEA à TA et l'on ajoute 0,1 g de chlorure de chloroacétyle. Après 20 heures d'agitation à TA, on concentre sous vide. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, par une solution de carbonate de sodium, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange de DCM et AcOEt. On obtient 0,15 g du produit attendu.

B) 5-Chloro-1-[4-(diméthylaminométhylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Le composé obtenu à l'étape précédente (150 mg) est agité à TA pendant 20 heures dans 20 ml de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol. On extrait par AcOEt, lave par de la soude N puis par de l'eau. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt. On obtient 0,025 g du produit attendu.

Fc = 173°C

EXEMPLE 105

1-[4-(4-Sulfamoylphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Le chlorure de 4-chlorosulfonylbenzoyle est préparé selon Chem. Ber., 1941, 5 271.

On place 0,2 g du composé préparé à l'exemple 2, en présence de 0,5 g de TEA dans 5 ml de DCM ; on ajoute 0,13 g de chlorure de 4-chlorosulfonylbenzoyle et l'on agite pendant 20 heures à TA. On concentre sous vide, reprend par du THF et ajoute 10 ml d'ammoniaque. On laisse à nouveau 20 heures sous agitation à TA et 10 concentre sous vide. Le résidu est extrait à l'éther, lavé à l'eau, séché au sulfate de sodium puis on chromatographie sur silice en éluant par AcOEt. On obtient le produit attendu.

Fc = 238-242°C, après recristallisation dans AcOEt.

EXEMPLE 106

15 1-[4-(3-Sulfamoylphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

A) Chlorure de 3-chlorosulfonylbenzoyle.

Ce composé est préparé selon le brevet US 3 290 370. On chauffe à 60°C, 11 g d'acide chlorosulfonique auquel on ajoute goutte à goutte 8 g de 20 phénylchloroforme. Après 2 heures de chauffage à 130°C, on distille pour obtenir 1 g du produit attendu.

Eb = 120-125°C, sous 0,5 mm Hg.

B) 1-[4-(3-Sulfamoylphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

25 Dans 10 ml de DCM, on place 210 mg du composé préparé à l'exemple 2 avec 220 mg du composé obtenu à l'étape précédente et 200 mg de TEA, on laisse sous agitation une nuit puis on évapore les solvants sous vide. Le résidu est repris dans 20 ml de THF et 20 ml d'ammoniaque et on laisse sous agitation pendant 6 heures à TA. On chasse les solvants sous vide puis on reprend le résidu par AcOEt et de 30 l'eau. On extrait par AcOEt, lave à l'eau puis on effectue une chromatographie sur silice en éluant par un mélange AcOEt-cyclohexane (50/50, v/v) pour obtenir le produit attendu.

Fc = 176°C

EXEMPLE 107

1-[4-(2-carboxyphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

La préparation est effectuée selon le J. Heterocycl. Chem., 1974, 997-1000.

- 5 On agite à 60°C pendant 3 heures un mélange contenant 0,2 g du composé préparé à l'exemple 2 avec 0,5 ml de TEA et 160 mg d'anhydride phtalique. On concentre sous vide et traite par de l'acide chlorhydrique normal. Le précipité formé est essoré et traité par une solution de carbonate de sodium à 10 % ; il se forme à nouveau un précipité, on décante la phase aqueuse et on traite le précipité
10 par AcOH à 10 %. On essore le précipité puis on le lave par AcOH à 10 % puis de l'éther isopropylique et l'on recristallise dans l'éther iso pour obtenir le produit attendu.

m = 0,150 g

Fc = 157-158°C

15 **EXEMPLE 108**

1-[4-(Benzyloxyméthylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 par action du chlorure de benzyloxyacétyle sur le composé préparé à l'exemple 2.

- 20 Fc = 143°C, après recristallisation dans éther iso.

EXEMPLE 109

5-Chloro-1-[4-(hydroxyméthylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- 25 Ce composé est obtenu par hydrogénation sous pression d'une colonne d'eau du composé préparé à l'exemple précédent en présence de Palladium sur charbon à 5 % dans un mélange EtOH/AcOEt..

Fc = 202°C

EXEMPLE 110

- 30 5-Chloro-1-[4-(imidazol-1-ylphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclopentaneindol-2-one.

A) Ester éthylique de l'acide 4-(imidazol-1-yl)benzoïque.

On porte à reflux pendant 15 minutes un mélange contenant 35 g de chlorure de 4-fluorobenzoyl dans 50 ml d'éthanol 100. 35 g de l'ester éthylique de l'acide 4-fluorobenzoïque obtenu sont mélangés avec 22 g d'imidazole et 61 g de carbonate

de potassium dans 35 ml de DMSO. Le mélange est chauffé pendant 18 heures à 120-130°C puis on ajoute 500 ml d'eau glacée. Il se forme un précipité et le produit attendu cristallise dans l'éther iso.

Fc = 98°C

5 B) Chlorure d'imidazol-1-yl benzoyle.

On porte à reflux pendant 2 heures 5 g de l'ester obtenu à l'étape A dans 20 ml d'eau et 20 ml de lessive de soude. Le milieu réactionnel est lavé à l'éther puis acidifié (pH 2) par de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est essoré puis lavé à l'éther iso. On porte à reflux 5 g de l'acide obtenu dans 35 ml de chlorure de thionyle. On filtre le précipité formé puis on le lave à l'éther iso pour obtenir le chlorure d'acide attendu.

Fc = 243°C

C) 5-Chloro-1-[4-(imidazol-1-ylphénylcarboxamido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclopentaneindol-2-one.

15 On laisse sous agitation à TA pendant 1 h un mélange contenant 210mg du composé préparé à l'exemple 2 et 200 mg du chlorure d'acide préparé à l'étape B dans 10 ml de DCM et 1,5 ml de TEA puis on porte à reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est extrait au DCM puis lavé à l'eau et par une solution aqueuse de soude. Après évaporation des solvants, le résidu est chromatographié sur silice
20 en éluant par un mélange DCM-méthanol. Le produit attendu est recristallisé de l'éther iso.

m = 0,010 g

Fc = 145°C

EXEMPLE 111

25 5-Chloro-1-[2-méthoxy-4-(phénoxycarboxamido)benzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Ce composé est préparé par action du chloroformiate de phényle sur le composé préparé à l'exemple 2.

Fc = 209°C après recristallisation dans l'éther iso.

30 EXEMPLE 112

5-Chloro-1-[4-(N-méthylureido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On mélange 140 mg du composé obtenu à l'exemple précédent avec 5 ml d'éthanol, 5 ml de DCM et 5 ml de méthylamine à 33 % dans l'éthanol. Après une

heure à TA, on chasse les solvants puis on chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-MeOH. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther iso.

Fc = 254°C

EXEMPLE 113

- 5 5-Chloro-1-(2-méthoxy-4-ureidobenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On agite pendant 1 heure à TA un mélange contenant 200 mg du composé préparé à l'exemple 111 avec 5 ml d'ammoniaque à 20 %, 5 ml d'éthanol et 5 ml de DCM. Après filtration du milieu réactionnel et évaporation des solvants, on fait
10 cristalliser le produit attendu dans l'éther iso.

Fc = 228°C

EXEMPLE 114

5-chloro-1-[4-(N-o-tolylureido))-2-méthoxy]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- 15 On porte à reflux pendant 18 heures un mélange contenant 250 mg du composé préparé à l'exemple 2, 10 ml de xylène et 80 mg d'isocyanate d'orthotoluyle. Il se forme un précipité blanc que l'on filtre. On extrait à l'éther le milieu réactionnel, lave à l'eau puis on effectue une chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-MeOH. Le produit attendu cristallise dans l'éther iso.

20 Fc = 182°C

EXEMPLE 115

4-(5-méthoxy-2-oxo-3-spirocyclohexaneindol-1-yl)sulfonyl-3-méthoxybenzoate de benzyle.

- On verse par petites fractions 60 mg d'hydruure de sodium sur un mélange
25 contenant 500 mg de 3-spirocyclohexane-5-méthoxyindol-2-one dans 50 ml de THF. Après 30 minutes à TA, on ajoute 800 mg de chlorure de 3-méthoxy-4-chlorosulfonylbenzoate de benzyle et on laisse sous agitation 2 heures à TA. On concentre le milieu, reprend par AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM.

30 RMN : (à 250 MHz dans le DMSO)

1,2-1,8 ppm : 10 H : cyclohexyle

3,6 ppm et 3,8 ppm : 2x3H : 2xOCH₃

5,4 ppm : 2 H : CO₂-CH₂-C₆H₅

6,8-8,2 ppm : 11 H : aromatiques

EXEMPLE 116

Acide 4-(3-spirocyclohexane-5-méthoxy-2-oxoindol-1-yl)sulfonyl-3-méthoxy benzoïque.

600 mg du composé préparé à l'exemple précédent sont placés dans 50 ml de AcOEt et hydrogénés à TA et pression atmosphérique en présence de 140 mg de Palladium sur Charbon. On obtient 310 mg de l'acide attendu qui est recristallisé du mélange hexane-éthanol (70/30, v/v).

Fc = 210°C

EXEMPLE 117

5-chloro-1-[4-(N-(éthoxycarbonylméthyl)carbamoyl)-2-méthoxy-3-spirocyclohexane indol-2-one.

450 mg de chlorhydrate de glycinate d'éthyle dans 20 mg de méthylate de sodium sont placés dans du méthanol. On ajoute 200 mg du composé décrit à l'exemple 60 dans 50 ml de DCM et on laisse sous agitation à TA pendant 48 heures. On extrait au DCM, lave à l'eau, sèche et concentre puis on chromatographie sur silice en éluant par DCM/MeOH (99,5/0,5, v/v).

Fc = 164°C

EXEMPLE 118

1-(4-carbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

On mélange 300 mg du composé décrit à l'exemple 60 avec 5 ml d'ammoniaque à 30 %, 10 ml d'éthanol et 10 ml de DCM. Après 1 heure à TA, on concentre, extrait au DCM, lave à l'eau, sèche et concentre puis on chromatographie sur silice en éluant par DCM-MeOH (99/1, v/v). On obtient 109 mg du produit attendu.

Fc = 160°C

EXEMPLE 119

5-Chloro-1-[2-méthoxy-4-(N-(2-méthoxycarbonyléthyl)carbamoyl)-3-spirocyclo hexaneindol-2-one.

On porte à reflux pendant 30 minutes un mélange comprenant 320 mg du composé décrit à l'exemple 60, 2 g d'aminobispropionate de méthyle dans 30 ml de tétraméthylbenzène. On extrait par AcOEt, lave par une solution d'acide chlorhydrique 1N, sèche sur sulfate de sodium et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM-MeOH (99/1, v/v). On obtient 100 mg du produit attendu.

Fc = 147°C

EXEMPLE 120

1[4-(3-(N-Boc)aminoazétidin-1-ylcarbonyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- 5 On laisse sous agitation à TA pendant 1 heure un mélange contenant 300 mg du composé préparé à l'exemple 60, 900 mg de 3-(N-Boc)aminoazétidine, 1 ml de triéthylamine, 10 ml de DCM et 10 ml de méthanol. On concentre, extrait à l'acétate d'éthyle, lave par une solution d'acide chlorhydrique 1N, sèche sur sulfate de sodium et concentre. Après chlomatographie sur silice en éluant par DCM-
- 10 MeOH (99/1, v/v), on obtient le produit attendu.

Fc = 136°C

EXEMPLE 121

1-[4-(3-aminoazétidin-1-ylcarbonyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-5-chloro-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- 15 On agite pendant 30 minutes à TA un mélange contenant 160 mg du composé préparé à l'exemple précédent et 3 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre le milieu réactionnel, cristallise dans l'éther iso, filtre et sèche. Le produit obtenu est dissous dans 10 ml d'eau, puis 10 ml de soude 1N ; on extrait au DCM, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre. Après chromatographie sur silice en
- 20 éluant par DCM-MeOH (96/4, v/v), on obtient le produit attendu.

Fc = 145°C

EXEMPLE 122

Chlorhydrate de 5-éthoxy-1-[4-(3-diméthylaminopropoxy)-3-méthoxybenzène sulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- 25 A) 5-éthoxy-1-[4-(3-bromopropoxy)-3-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spirocyclohexane indol-2-one.

- On laisse sous agitation à 20°C pendant 15 minutes un mélange contenant 0,5 g de 5-éthoxy-3-spirocyclohexaneindol-2-one, 5 ml de THF, 0,07 g d'hydru de sodium puis on ajoute 1,65 g de chlorure de 4-(3-bromopropoxy)-
- 30 3-méthoxybenzènesulfonyl et on laisse sous agitation 20 heures à TA. On concentre sous vide, extrait à l'éther, lave à l'eau puis par une solution de carbonate de sodium à 10 %. Le produit attendu cristallise dans le pentane puis est recristallisé dans l'éther iso.

Fc = 114-118°C

B) Chlorhydrate de 5-éthoxy-1-[4-(3-diméthylaminopropoxy)-3-méthoxybenzène sulfonyl]-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

Le composé obtenu à l'étape précédente est mélangé avec 7,5 g de diméthylamine à 33 % dans l'éthanol et placé dans 10 ml de THF. Après 3 heures
5 d'agitation, on concentre sous vide, reprend par 10 ml d'eau, extrait à l'éther. La phase étherée est traitée par 20 ml d'acide chlorhydrique 2N puis on ajoute du carbonate de potassium solide pour alcaliniser la solution à pH 9. L'huile qui précipite est extraite par DCM. Le produit attendu cristallise dans l'éther.

Fc = 135-138°C

10 EXEMPLE 123

1-[(4-aminosulfonamido-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-chloro-3-spirocyclohexane indol-2-one.

0,3 g du composé préparé à l'exemple 2 sont placés dans 4 ml de DCM en présence de 0,5 g de TEA, on ajoute 0,3 g de chlorure d'aminosulfonyle préparé
15 selon Chem. Ber., 1958, 91, 1339-1341. Après 2 jours à TA sous agitation, le milieu est concentré sous vide, extrait à l'éther, lavé à l'eau. Après séchage, le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM puis AcOEt. On obtient le produit attendu qui cristallise dans l'éther.

Fc = 205-208°C

20 EXEMPLE 124 et 125

1-(4-Diméthylamino-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-méthoxy-3-spirocyclohexane indol-2-one.

et 1-(4-Méthylamino-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-méthoxy-3-spirocyclohexane indol-2-one.

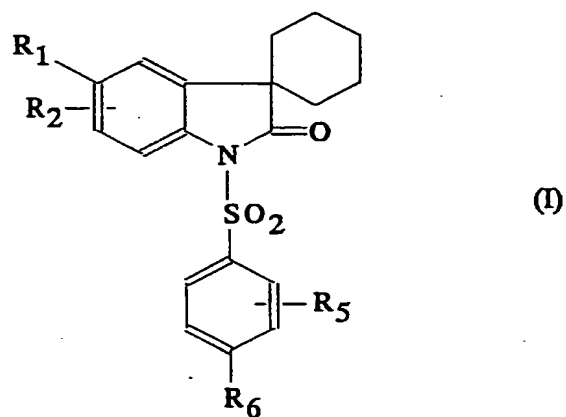
25 On mélange 500 mg de 1-(4-amino-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-méthoxy-3-spirocyclohexane indol-2-one avec 1 ml de formaldéhyde à 37 % dans l'eau, 10 ml d'acétonitrile et 430 mg de cyanoborohydrure de sodium puis on ajoute 0,12 ml d'acide acétique. La température du milieu s'élève, on refroidit dans un bain de glace. Deux produits de polarité différente se forment successivement.

30 On ajoute dans le milieu 1 ml de formaldéhyde en solution aqueuse, 300 mg de cyanoborohydrure de sodium et 0,12 ml d'acide acétique. On laisse sous agitation pendant 1 heure et demie, coule sur de l'eau glacée puis extrait par AcOEt. On lave à l'eau, sèche et concentre. On obtient 2 produits qui sont séparés par chromatographie sur silice en éluant par DCM-AcOEt (98.2, v/v).

Fc = 210°C (ex 124)

Fc = 170°C (ex 125)

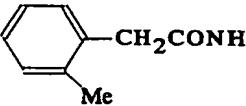
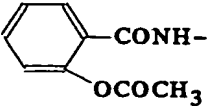
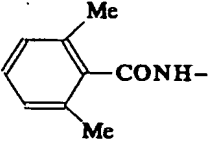
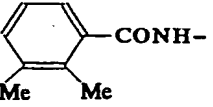
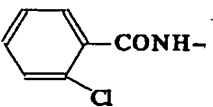
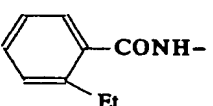
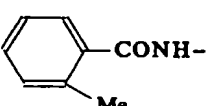
TABLEAU 5

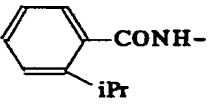
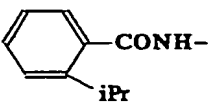
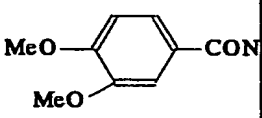
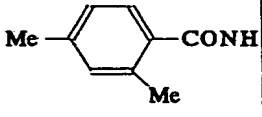
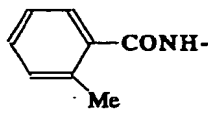
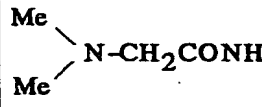
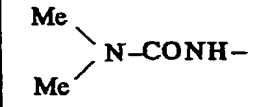
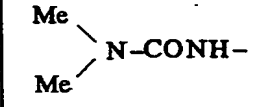


5

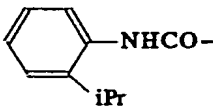
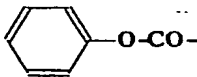
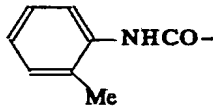
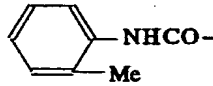
sauf indication contraire le substituant R_6 est en position 4 et $m = 1$.

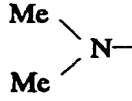
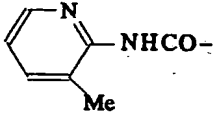
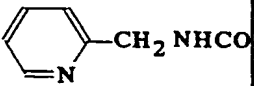
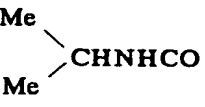
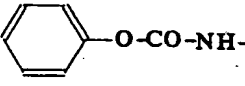
Ex	R_1	R_2	R_5	R_6	Fc°C
126	Cl-	H	MeO-2		210
127	Cl-	H	MeO-2		192
128	Cl-	H	MeO-2		188
129	Cl-	H	MeO-2		146












130	Cl-	H	MeO-2		190
131	Cl-	H	MeO-2		147
132	Cl-	H	MeO-2	CH ₃ CONH-	230
133	Cl-	H	MeO-2		205
134	Cl-	H	MeO-2	HO ₂ C(CH ₂) ₂ - CONH-	205
135	Cl-	H	H		180
136	Cl-	H	MeO-2		189
137	Cl-	H	MeO-2		176
138	MeO-	H	MeO-2		245



139	MeO-	H	MeO-2		194
140	Cl-	H	MeO-2		141
141	Cl-	H	MeO-2		140
142	Cl-	H	MeO-2		225
143	MeO-	H	MeO-2	MeOCH ₂ CONH-	161
144	MeO-	H	MeO-2	tBuCH ₂ CONH-	209
145	EtO-	H	MeO-2		223
146	EtO-	H	MeO-2		136
147	Cl-	H	MeO-2		226
148	CH ₃ O	H	MeO-2		190

149	EtO-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix} \text{N-CONH-}$	192
150	EtO-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Et} \end{matrix} \text{N-CONH-}$	160
151	EtO-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix} \text{N-CONH-}$	168
152	EtO-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Pr} \end{matrix} \text{N-CONH-}$	137
153	Cl-	H	MeO-2	$\text{MeCONH-} \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle \text{N-C}$	157
154	Cl-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix} \text{N-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHC}$	163
155	Cl-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix} \text{N-CO-}$	192
156	Cl-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{Me} \end{matrix} \text{N-SO}_2\text{-}$	231
157	Cl-	H	MeO-2	H	106
158	Cl-	H	MeO-2	$\text{Me-N} \langle \text{C}_6\text{H}_{10} \rangle \text{N-SO}_2\text{-}$	226
159	Cl-	H	MeO-2	$\begin{matrix} \text{MeOCO} \\ \text{Bz} \end{matrix} \text{HC-NHCO}$	117

160	MeO-	H	MeO-2	O ₂ N-	188
161	Cl-	H	MeO-2	BzOCO-	RMN
162	Cl-	H	MeO-2		215
163	MeO-	H	MeO-2	NH ₂ -	188
164	MeO-	H	MeO-2	MeO-	172
165	MeO-	H	MeO-2		162
166	MeO-	H	MeO-2		198
167	EtO-	H	MeO-2	H ₂ N-	177
168	MeO-	MeO-6	MeO-2	MeO-	183
169	EtO-	H	MeO-2		150
170	EtO-	H	MeO-2	BzOCO-	135
171	EtO-	H	MeO-2	HOOC-	RMN
172	EtO-	H	MeO-2	MeNHCO-	239
173	EtO-	H	MeO-2	MeO-5	131

174	EtO-	H	MeO-3	MeO-	127
175	EtO-	H	MeO-2		167
176	EtO-	H	MeO-3	di-MeO-4,5	130
177	EtO-	H	MeO-2		195
178	EtO-	H	MeO-2		168
179	EtO-	H	MeO-2	O ₂ N-	160
180	EtO-	H	Me-2	MeO-	176
181	EtO-	H	MeO-3	CH ₂ =CH-CH ₂ O-	130
182	CF ₃ O-	H	MeO-2	MeO-	127
183	EtO-	H	MeO-2		171
184	EtO-	H	MeO-2	EtOCOCH ₂ NHCO	203
185	EtO-	H	MeO-2		181
186	EtO-	H	MeO-2	di-MeO-4,5	136

187	EtO-	H	Me-2	MeO-4, Cl-5	129
188	EtO-	H	MeO-2	Bz-N  -NHCO-	188
189	EtO	H	MeO-2	HO(CH ₂) ₂ -NHCO	157
190	EtO-	H	MeOCO- 2	H	117
191	EtO-	H	MeO-2	Me  N-(CH ₂) ₃ -O- Me  , HCl	212
192	EtO-	H	MeO-2	 -CONH-	181
193	EtO-	H	MeO-	Et  CH-CONH- Et 	206
194	EtO-	H	MeO-2	BzOCOCH ₂ NHCO	RMN
195	EtO-	H	MeO-2	Me  N-CO-  Me	144
196	EtO-	H	MeO-2	 -OCO-	152
197	EtO-	H	MeO-2	Et  N-CO- Et 	148

198	EtO-	H	MeO-2	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{N-CS-} \\ \diagup \\ \text{Et} \end{array}$	128
199	EtO-	H	MeO-2	CN-CH ₂ NH-CO-	232
200	EtO-	H	MeO-2	$\begin{array}{c} \text{EtO}_2\text{C-CH}_2\text{-N-CO} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	RMN
201	EtO-	H	MeO-2	HO ₂ C-CH ₂ NH-CO-	137
202	Cl-	H	MeO-2	(Et) ₂ N-CO-NH	194
203	EtO-	H	MeO-2	 -CONH-	214
204	EtO-	H	MeO-2	H ₂ N(CH ₂) ₃ O-	136-140
205	EtO-	H	MeO-2	$\begin{array}{c} + \\ (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O-} \\ \text{I-} \end{array}$	145-150
206	C ₆ H ₅ O-	H	MeO-2	MeO-4	130
207	EtO-	H	MeO-2	 -CS-NH-	210
208	EtO-	H	MeO-2	$\begin{array}{c} \text{Et} \\ \diagdown \\ \text{CH-CON-} \\ \diagup \\ \text{Et} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	138
209	EtO-	H	MeO-2	EtO-CO-CH ₂ O-	160

Les spectres de RMN sont enregistrés dans le DMSO à 200 MHz.

RMN de l'exemple 161 :

1,3-1,8 ppm : 10 H : cyclohexyle

3,5 ppm : 3 H : OCH₃

5 5,3 ppm : 2 H : O-CH₂-C₆H₅-

7,2-8,2 ppm : 11 H : aromatiques.

RMN de l'exemple 171 :

1,15 ppm : 3 H : CH₃

1,19-2 ppm : 10 H : cyclohexyle

10 3,6 ppm : 3 H : OCH₃

4 ppm : 2 H : OCH₂-CH₃

6,7-8,2 ppm : 6 H : aromatiques

RMN de l'exemple 200 :

1-2,2 ppm : 16 H : cyclohexyle + 2CH₃

15 3 ppm : 3 H : N CH₃

4-4,4 ppm : 6 H : aromatiques

6,8-8,2 ppm : 6 H aromatiques

On observe un dédoublement des signaux lié à l'isomérisation d'amide.

20 EXEMPLE 210

1-(4-benzyloxy-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-éthoxy-3-spirocyclohexane indol-2-one.

A) 4-benzyloxy-2-méthoxybenzènesulfonate de potassium.

25 Cette préparation est effectuée selon K. Hofmann et al., Liebigs. Ann. Chem., 1982, 282-297.

30 On mélange à 5°C 10,5 g de 4-benzyloxy-2-méthoxybenzène dans 30 ml de DCM et on ajoute en 15 minutes, à une température comprise entre 5 et 10°C, 8 ml de chlorosulfonate de triméthylsilyle dans 30 ml de DCM ; après 15 minutes d'agitation, on ajoute 50 g de glace. On lave à l'éther éthylique, traite par du carbonate acide de potassium puis concentre sous vide. Après séchage, on reprend par 150 ml de méthanol. On filtre l'insoluble à ébullition puis le composé attendu cristallise à 5°C.

Fc > 300°C.

La structure du composé est confirmée par l'analyse du spectre RMN.

B) Chlorure de 4-benzyloxy-2-méthoxybenzènesulfonyle.

On mélange 2,8 g du composé préparé à l'exemple précédent dans 30 ml de POCl_3 et on porte à reflux pendant 3 heures. On concentre sous vide, traite par 20 g de glace, extrait à l'éther éthylique, lave par 30 ml de soude N puis par de l'eau.

- 5 On concentre le milieu puis on triture l'huile obtenue dans 30 ml d'éther iso. Le produit attendu (0,7 g) cristallise .

Fc = 95°C.

C) 1-(4-benzyloxy-2-méthoxybenzènesulfonyl)-5-éthoxy-3-spirocyclohexaneindol-2-one.

- 10 Ce composé est préparé selon le mode opératoire habituel. Il cristallise dans l'éther iso.

Fc = 135°C.

La structure du composé est vérifiée par l'analyse du spectre RMN en 2 dimensions. (effet NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy).

- 15 Par débenzylation, on prépare ensuite le composé de l'exemple suivant.

EXEMPLE 211

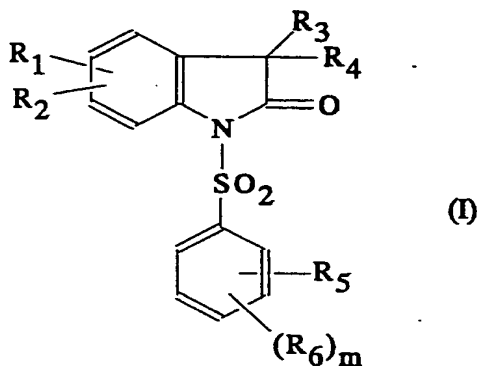
5-éthoxy-1-(4-hydroxy-2-méthoxybenzènesulfonyl)-3-spirocyclohexane indol-2-one.

Fc = 209°C.

20

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule:



5

dans laquelle

-R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un hydroxyle, un ω-halogénoalcoxy en C₁-C₄, un halogène, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₇, un polyhalogénoalcoxy en C₁-C₄, un ω-hydroxyalcoxy en C₂-C₄, un ω-méthoxyalcoxy dans lequel l'alkyle est en C₂-C₄, un ω-aminoalcoxy en C₂-C₄ libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cycloalkyloxy en C₃-C₇ ; un cycloalkylméthoxy dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un alkylthio en C₁-C₄ ; un phénylthio ; un nitro ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cyano ; un acyle en C₁-C₄ ; un acyloxy en C₁-C₄ ; un alkylsulfonamido en C₁-C₄ ; un phénylsulfonamido ; un alkylamido en C₁-C₄ ; un alcoxycarbonylamino en C₁-C₄ ; un ureido non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;

-R₃ et R₄ représentent chacun indépendamment un alkyle en C₁-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un benzyle, un cycloalkylméthyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ ;

ou

-R₃ et R₄ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_pX(CH₂)_q- ;

ou

-R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C₃-C₁₀, saturé ou insaturé, éventuellement condensé, non

substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇ ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₅ ;

ou encore

5 -R₁ et R₄ représentent chacun l'une des valeurs indiquées ci-dessus et R₂ est situé en position 4 de l'indole et constitue avec R₃ un groupement (CH₂)₃ ;

-R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en C₁-C₇, un trifluorométhyle, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₇ ; un hydroxylamino ; un hydroxy ; un carboxy ; un groupe OR₇ ; un groupe SR₇ ; un acyle en C₁-C₇ ; un
10 alcoxycarbonyle en C₁-C₇ ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle substitué par des groupes R'₆ et R''₆ ; un thiocarbamoyle libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₇ ; un sulfamoyle ; un alkylsulfamoyle ou dialkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇ ; un groupe SO₂R'₇ ; un
15 alkylsulfonamido dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇ ; un groupe COR'₇ ; un groupe NR₈R₉ ; un groupe CO-NH-CH(R₁₀)-COR₁₂ ; le cas échéant, le groupe phényle constitutif du substituant R₅ et/ou R₆, peut être non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C₁-C₇, un trifluorométhyle, un méthoxy, un halogène, un sulfamoyle, un alkylsulfamoyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₇, un acyloxy en C₁-
20 C₇, un imidazolyle ;

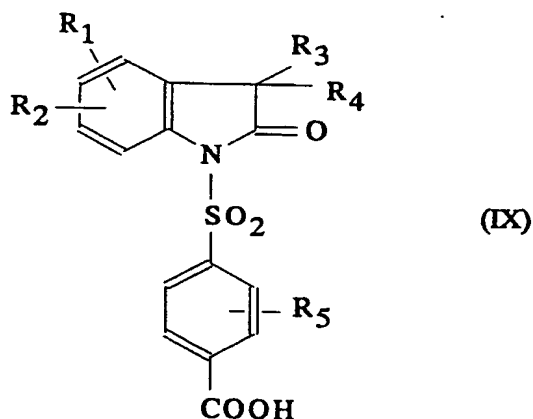
-R'₆ et R''₆ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₇ non substitué ou substitué par R'''₆, un phényle, un pyridyle, un méthylpyridyle, un pipéridin-4-yle, un méthylpipéridin-4-yle ; ou R'₆ et R''₆ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi la
25 pipérazine ou la pipéridine ;

-R'''₆ représente un hydroxyle, un cyano, un carboxy libre ou estérifié par un alkyle en C₁-C₇ ou par un benzyle ; un phényle ; un pyridyle ; un méthylpyridyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₇ ;

-R₇ représente un alkyle en C₁-C₇, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle
30 en C₃-C₇, un alcényle en C₂-C₄, un ω-halogénoalkyle en C₁-C₇, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₇, un acyle en C₁-C₇, un ω-carboxyalkyle en C₁-C₇ libre ou estérifié par un alkyle en C₁-C₄ ou par un benzyle, un ω-aminoalkyle en C₂-C₇ dans lequel le groupe amino est libre, substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ou sous forme d'ion ammonium ;

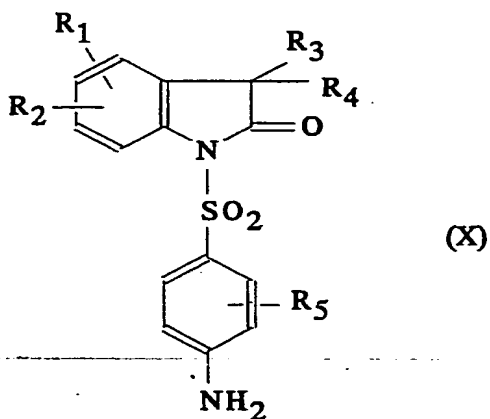
- R'7 représente un groupe pipérazin-1-yl non substitué ou substitué en 4 par un groupe R"7, un groupe pipéridino non substitué ou substitué en 4 par un groupe R""7, un groupe azétidin-1-yl non substitué ou substitué en 3 par un groupe R'''7, un groupe pyridyle non substitué ou substitué par un méthyle ;
- 5 -R"7 représente un alkyle en C₁-C₄, un phényle, un benzyle, un acyle en C₁-C₄ ;
- R""7 représente R"7 ou un amino libre ou portant un groupe protecteur ;
- R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un alkyle en C₁-C₇, un phényle, un benzyle, R₉ peut de plus représenter un acyle en C₁-C₇,
10 un thioalkyle en C₁-C₇, un cycloalkylcarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un cycloalkylthiocarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un ω-aminoacyle en C₁-C₄, un ω-hydroxyacyle en C₁-C₄, un ω-benzyloxyacyle en C₁-C₄, un phénoxycarbonyle, un thiéno-carbonyle, un pyridylcarbonyle, un méthylpyridylcarbonyle, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un benzoyle, un groupe
15 CO-CH(R₁₀)-NR₁₁R'₁₁, un groupe CH(R₁₀)CO₂R₁₁, un groupe (CH₂)_tCOR₁₂, un groupe CO(CH₂)_tCOR₁₂, un carboyle non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;
- m est 1 ou, lorsque R₆ est un halogène, un alkyle en C₁-C₇ ou un alcoxy en C₁-C₇, m peut également être 2, 3 ou 4 ou bien (R₆)_m peut représenter m
20 substituants ayant différentes valeurs choisies parmi halogène, alkyle en C₁-C₇ ou alcoxy en C₁-C₇ ;
- p et q représentent chacun un nombre entier, leur somme peut varier de 3 à 6 ;
- t représente un nombre entier qui peut varier de 1 à 5 ;
- 25 -X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR₁₃ ;
- R₁₀ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ ou un benzyle ;
- R₁₁ et R'₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ ;
- R₁₂ représente un hydroxy, un alcoxy en C₁-C₄, un amino non substitué
30 ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;
- R₁₃ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phényle, un benzyle, un acyle en C₁-C₄, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un carboyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C₁-C₄ ;
- ainsi que ses sels éventuels.

2. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_1 est un atome de chlore ou un groupe éthoxy en position 5 de l'indole et R_2 est l'hydrogène.
3. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_3-C_{10} .
4. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexane non substitué ou substitué par un ou deux groupes alkyles en C_1-C_7 ou par un spirocycloalkyle en C_3-C_5 , un cycloheptane, un adamantane ou un tricyclo [5.2.1.0.2,6]dec-8-ène.
5. Un composé de formule (I) dans lequel R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle pipéridine-4 ou N-méthylpipéridine-4.
6. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun un méthoxy.
7. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_5 en position 2 représente un méthoxy et R_6 en position 4 représente un acylamino en C_1-C_7 , un dialkylureido en C_1-C_4 , un alcoxycarbonylalkylcarbamoyle dans lequel les groupes alkyles sont en C_1-C_7 .
8. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans lequel R_1 est en position 5 et R_2 est l'hydrogène.
9. Un composé selon la revendication 1 de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les valeurs indiquées ci-dessus pour
(I) dans la revendication 1, et ses dérivés fonctionnels.

10. Un composé selon la revendication 1 de formule :

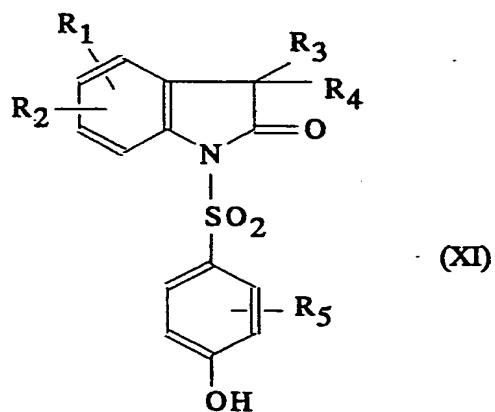


5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les valeurs indiquées ci-dessus pour
(I) dans la revendication 1, et ses sels éventuels.

11. Un composé selon la revendication 1 de formule :

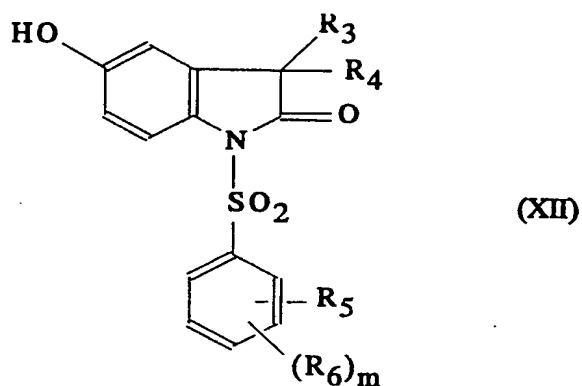
10



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les valeurs indiquées ci-dessus pour
(I) dans la revendication 1.

15

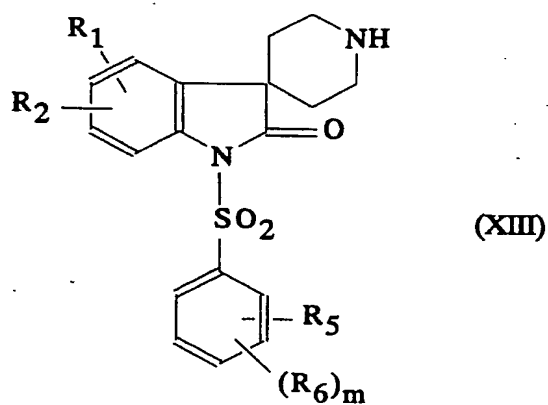
12. Un composé selon la revendication 1 de formule :



5

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et m ont les valeurs indiquées ci-dessus pour (I) dans la revendication 1.

13. Un composé selon la revendication 1 de formule :



10

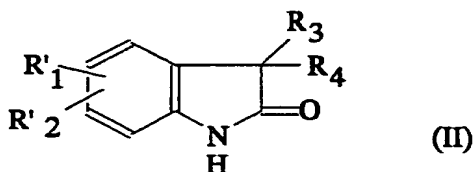
dans laquelle R_1 , R_2 , R_5 , R_6 et m ont les valeurs indiquées ci-dessus pour (I) dans la revendication 1.

15

14. Un procédé de préparation d'un composé (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

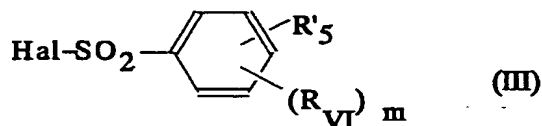
on fait agir sur un oxo-2 indole disubstitué en position 3, de formule :

5



10

dans laquelle R'₁ et R'₂ représentent, respectivement, soit R₁, R₂ tels que définis pour (I), soit des groupes précurseurs de R₁, R₂, et R₃, R₄ sont tels que définis ci-dessus pour (I), un halogénure de benzènesulfonyle de formule :



15

dans laquelle R'₅ et R'_{VI} représentent, respectivement, soit R₅ et R₆ tels que définis ci-dessus pour (I), soit des groupes précurseurs de R₅ et R₆ ; et,

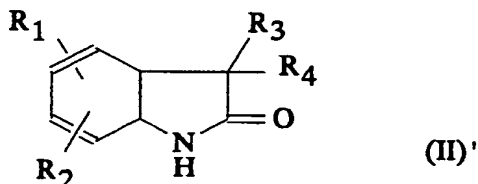
- soit, lorsque R'₁ = R₁; R'₂ = R₂, R'₅ = R₅ et R'_{VI} = R₆, on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu ;

20

- soit, lorsque l'un quelconque des groupes R'₁, R'₂, R'₅ et R'_{VI} présente respectivement un groupement précurseur de R₁, R₂, R₅ et/ou R₆, on soumet le composé obtenu à un traitement ultérieur pour préparer le composé de formule (I) par transformation de l'un quelconque des groupes R'₁, R'₂, R'₅ et R'_{VI} en, respectivement, R₁, R₂, R₅ et R₆.

25

15. Un composé de formule :



5 dans laquelle :

-R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène, un hydroxyle, un ω-halogénoalcoxy en C₁-C₄, un halogène, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₇, un polyhalogénoalcoxy en C₁-C₄, un ω-hydroxyalcoxy en C₂-C₄, un ω-méthoxyalcoxy dans lequel l'alkyle est en C₂-C₄, un ω-aminoalcoxy en C₂-C₄ libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cycloalkyloxy en C₃-C₇ ; un cycloalkylméthoxy dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un alkylthio en C₁-C₄ ; un phénylthio ; un nitro ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ; un cyano ; un acyle en C₁-C₄ ; un acyloxy en C₁-C₄ ; un alkylsulfonamido en C₁-C₄ ; un phénylsulfonamido ; un alkylamido en C₁-C₄ ; un alcoxycarbonylamino en C₁-C₄ ; un ureido non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C₁-C₄ ;

-R₃ et R₄ ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent
 . un adamantane,

20 . un indane ou un hexahydroindane non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇,

. un tricyclo [5.2.1.0.2,6]décane ou un tricyclo [5.2.1.0.2,6]déc-8-ène non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇,

ou

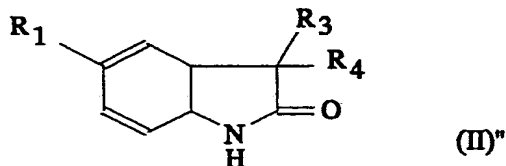
25 un cycle hydrocarboné en C₄-C₈ substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁-C₇ ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₅,

ou bien R₃ et R₄ ensemble constituent un groupe -(CH₂)_p-X(CH₂)_q- dans lequel p et q sont des nombres entiers dont la somme peut varier de 3 à 6 et X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR₁₃, R₁₃ étant un phényle, un benzyle, un acyle en C₁-C₄, un alcoxycarbonyle en C₁-C₄, un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou deux alkyles en C₁-C₄,

30

avec la limitation que lorsque CR_3R_4 représente l'adamantane, R_1 et R_2 sont différents de l'hydrogène.

16. Un composé de formule :



5

dans laquelle

10 - R_1 représente un hydroxyle, un ω -halogénoalcoxy en C_1-C_4 , un halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un trifluorométhyle, un alcoxy en C_1-C_7 , un polyhalogénoalcoxy en C_1-C_4 , un ω -hydroxyalcoxy en C_2-C_4 , un ω -méthoxyalcoxy dans lequel l'alkyle est en C_2-C_4 , un ω -aminoalcoxy en C_2-C_4 libre ou substitué par un ou deux alkyles en C_1-C_4 ; un cycloalkyloxy en C_3-C_7 ; un cycloalkylméthoxy dans lequel le cycloalkyle est en C_3-C_7 ; un phénoxy ; un

15 benzyloxy ; un alkylthio en C_1-C_4 ; un phénylthio ; un nitro ; un amino libre ou substitué par un ou deux alkyles en C_1-C_4 ; un cyano ; un acyle en C_1-C_4 ; un acyloxy en C_1-C_4 ; un alkylsulfonamido en C_1-C_4 ; un phénylsulfonamido ; un alkylamido en C_1-C_4 ; un alcoxycarbonylamino en C_1-C_4 ; un uréido non substitué ou substitué par un phényle ou par un ou deux alkyles en C_1-C_4 ;

20 - R_3 et R_4 ensemble constituent un groupe $-(CH_2)_pX(CH_2)_q-$;

ou

- R_3 et R_4 ensemble avec le carbone auquel ils sont liés constituent un cycle hydrocarboné en C_3-C_{10} , saturé ou insaturé, éventuellement condensé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1-C_7 ou par un

25 spirocycloalkyle en C_3-C_5 ;

- p et q représentent chacun un nombre entier, leur somme peut varier de 3 à 6 ;

- X représente l'oxygène, le soufre ou un groupe NR_{13} ;

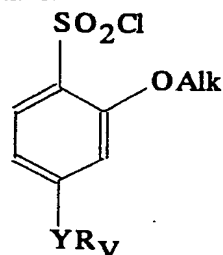
30 - R_{13} représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phényle, un benzyle, un acyle en C_1-C_4 , un alcoxycarbonyle en C_1-C_4 , un carbamoyle non substitué ou substitué par un ou 2 alkyles en C_1-C_4 ;

avec la limitation que

– lorsque R_1 est méthoxy, CR_3R_4 est différent d'une pyrrolidine-3, non substituée ou N-substituée par un alkyle en C_1-C_4 et lorsque R_1 représente un halogène, CR_3R_4 est différent d'un pentane.

5 17. Un composé selon la revendication 16 dans lequel R_1 est éthoxy.

18. Un composé de formule :



(III)'

dans laquelle

10 –Alk représente un alkyle en C_1-C_7 ;

–Y représente O ou S ;

– R_V représente un alkyle en C_1-C_7 , un cycloalkyle en C_3-C_7 , un alcényle en C_2-C_4 , un ω -halogénoalkyle en C_1-C_7 , un polyhalogénoalkyle en C_1-C_7 , un benzyle, un acyle en C_1-C_7 , un ω -carboxyalkyle en C_1-C_7 estérifié par un alkyle en C_1-C_4 ou par un benzyle.

15 19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

20 20. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en association avec un autre principe actif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵: C07D209/96; A61K31/40; C07D209/90; C07D491/10;
C07D471/10; C07D403/12; C07D409/12; C07D209/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 77, 1972, Columbus, Ohio, US; abstract No. 114172c, NATSUME, MITSUTAKA ET AL. 'Formation of 3-cyano-1, 4-dihydroquinolines and their conversion to indole derivatives.' page 429; * RN 36797-34-9 and RN 36797-35-0 (2H-Indole-2-one, 3-ethyl-1, 3-dihydro-3-methyl-1((4-methylphenyl) sulfonyl)- and 2H-Indol-2-one, 1,3-dihydro-3, 3-dimethyl- 1-((4-methylphenyl) sulfonyl)-)* & 'Chem. Pharm. Bull. 1972, 20(7), 1595-8'	1
A	US, A, 3838167 (ELI LILLY AND COMPANY) 24 September 1974 * column 1-2; column 6, lines 42-44*	1, 19
A	EP, A, 0429685 (TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.) 5 June 1991 see claims	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 1993 (20.04.93)

Date of mailing of the international search report

11 May 1993 (11.05.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300093
SA 70247

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

20/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3838167	24-09-74	None	
EP-A-0429685	05-06-91	AU-B- 617621	28-11-91
		AU-A- 6032190	22-02-91
		WO-A- 9101306	07-02-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00093

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> CIB 5 C07D209/96; C07D471/10; A61K31/40; C07D403/12; C07D209/90; C07D409/12; C07D491/10 C07D209/34 </div>		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, 1972, Columbus, Ohio, US; abstract no. 114172c, NATSUME, MITSUTAKA ET AL. 'Formation of 3-cyano-1,4-dihydroquinolines and their conversion to indole derivatives.' page 429 ; * RN 36797-34-9 et RN 36797-35-0 (2H-Indole-2-one,3-ethyl-1,3-dihydro-3-methyl-1((4-methylphenyl)sulfonyl)- et 2H-Indol-2-one,1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1((4-methylphenyl) sulfonyl)-) * & 'Chem. Pharm. Bull. 1972, 20(7), 1595-8'	1
A	US,A,3 838 167 (ELI LILLY AND COMPANY) 24 Septembre 1974 * colonne 1-2; colonne 6, ligne 42-44 * <div style="text-align: center;">---</div> <div style="text-align: right;">-/--</div>	1, 19
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> ^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </div> <div style="width: 45%;"> "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
20 AVRIL 1993		11. 05. 93
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		VAN BIJLEN H.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁶(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0 429 685 (TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.) 5 Juin 1991 voir revendications -----	1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300093
SA 70247

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

20/04/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3838167	24-09-74	Aucun	
EP-A-0429685	05-06-91	AU-B- 617621	28-11-91
		AU-A- 6032190	22-02-91
		WO-A- 9101306	07-02-91

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.